

Analiza Kliniczna

Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia,
w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38,
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 22 stycznia 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	10
Streszczenie	15
ANALIZA KLINICZNA	39
1 Cel opracowania.....	40
2 Metodyka	40
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	40
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	41
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	41
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	42
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	44
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	44
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	44
2.2 Ocena bezpieczeństwa	44
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	45
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	45
2.5 Analiza statystyczna	45
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	47
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	64
5 Idekabtagen wikleucel vs leczenie standardowe – badanie z randomizacją <i>KarMMA-3</i>	67
5.1 Opis metodyki włączonych badań	67
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	81
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	81
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	85
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	93
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	94
5.3.1 Ekspozycja na leczenie	99
5.4 Skuteczność kliniczna.....	102
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	104
5.4.1.1 PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji	106

5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	111
5.4.3	Odpowiedź obiektywna (ORR).....	115
5.4.3.1	ORR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji	118
5.4.4	Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR).....	124
5.4.5	Czas trwania odpowiedzi (DOR)	124
5.4.6	Minimalna choroba resztkowa (MRD).....	125
5.4.7	Czas do drugiej progresji choroby (PFS2)	126
5.4.8	Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT)	127
5.4.9	Czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS)	128
5.4.10	Analiza w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali terapię pomostową	128
5.4.11	Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL).....	130
5.4.11.1	Uaktualniona analiza	142
5.4.11.2	Ocena leczenia w opinii pacjentów.....	147
5.5	Bezpieczeństwo	150
5.5.1	Zdarzenia niepożądane (AEs) bez względu na nasilenie	151
5.5.2	Zdarzenia niepożądane (AEs) o nasileniu 3-4 stopnia	154
5.5.2.1	Ustąpienie trombocytopenii lub neutropenii 3-4 stopnia	156
5.5.3	Zdarzenia niepożądane (AEs) o nasileniu 5 stopnia.....	157
5.5.4	Zakażenia.....	160
5.5.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	162
5.5.6	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	165
5.5.7	Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (SPM).....	165
5.5.8	Zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza (iiNT)	167
5.5.9	Cytopenia	169
5.5.10	Zdarzenia niepożądane w dłuższym okresie obserwacji	171
5.5.10.1	Zdarzenia niepożądane (AEs) bez względu na nasilenie	171
5.5.10.2	Zdarzenia niepożądane (AEs) o nasileniu 3-4 stopnia.....	174
5.5.10.3	Zgony	176
5.5.10.4	Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (SPM) w dłuższym okresie obserwacji	177
6	Badanie kliniczne II fazy <i>KarMMa</i>	180
6.1	Opis metodyki włączonych badań	180

6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	186
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	186
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	190
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	192
6.3.1	Ekspozycja na leczenie	198
6.4	Skuteczność kliniczna.....	200
6.4.1	Odpowiedź na leczenie	201
6.4.1.1	Analiza w podgrupach.....	204
6.4.1.2	Analizy dodatkowe.....	207
6.4.2	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	207
6.4.3	Czas trwania odpowiedzi (DoR)	208
6.4.3.1	Analiza w podgrupach.....	210
6.4.4	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	212
6.4.4.1	Analiza w podgrupach.....	214
6.4.5	Przeżycie całkowite (OS).....	215
6.4.5.1	Analiza w podgrupach.....	216
6.4.6	Minimalna choroba resztkowa (MRD).....	217
6.4.7	HRQoL	218
6.4.8	Ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel.....	226
6.5	Bezpieczeństwo	238
6.5.1	Najczęstsze TEAEs	239
6.5.2	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowanie (AESI)	240
6.5.2.1	Zespół uwalniania cytokin (CRS)	243
6.5.2.2	Neurotoksyczność.....	245
6.5.2.3	Cytopenie.....	246
6.5.3	Zgony.....	247
7	Badanie kliniczne I fazy <i>CRB-401</i>	249
7.1	Opis metodyki włączonych badań	249
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	252
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	252
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	255
7.2.2.1	18 miesięcy obserwacji; analiza <i>post-hoc</i>	258
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	260

7.4	Skuteczność kliniczna.....	261
7.4.1	Odpowiedź na leczenie	261
7.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	264
7.4.3	18 miesięcy obserwacji; analiza <i>post-hoc</i>	265
7.5	Bezpieczeństwo	267
7.5.1	Czas do wyleczenia cytopenii 3-4 stopnia.....	270
7.5.2	Zespół uwalniania cytokin (CRS).....	271
7.5.3	Neurotoksyczność	273
7.5.4	18 miesięcy obserwacji; analiza <i>post-hoc</i>	274
7.6	Podsumowanie i wnioski.....	276
8	Idekabtagen wikleucel vs leczenie standardowe – porównania pośrednie.....	278
8.1	Opis metodyki.....	278
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	283
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań.....	283
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	289
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	297
8.4	Skuteczność kliniczna.....	301
8.4.1	Odpowiedź na leczenie	302
8.4.1.1	Analizy dodatkowe.....	303
8.4.1.2	Analiza w podgrupach.....	305
8.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	305
8.4.2.1	Analizy dodatkowe.....	307
8.4.2.2	Analiza w podgrupach.....	310
8.4.3	Przeżycie całkowite (OS).....	310
8.4.3.1	Analizy dodatkowe.....	312
8.4.4	Czas trwania odpowiedzi (DoR)	314
8.4.5	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	314
9	Idekabtagen wikleucel vs teklistamab – porównanie pośrednie	316
9.1	Opis metodyki.....	316
9.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	317
9.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań.....	317
9.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna	318
9.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	323

9.4	Skuteczność kliniczna.....	325
9.4.1	Odpowiedź na leczenie	326
9.4.1.1	Analiza wrażliwości	328
9.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	329
9.4.2.1	Analiza wrażliwości	330
9.4.3	Przeżycie całkowite (OS).....	331
9.4.3.1	Analiza wrażliwości	332
9.4.4	Czas trwania odpowiedzi (DoR)	333
9.4.4.1	Analiza wrażliwości	334
10	Idekabtagen wikleucel vs teklistamab – badanie RWE.....	336
11	Idekabtagen wikleucel – badania RWE	338
11.1	Opis metodyki włączonych badań	338
11.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	348
11.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	348
11.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	358
11.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	366
11.4	Skuteczność.....	374
11.4.1	Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL).....	380
11.5	Bezpieczeństwo	385
12	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	396
13	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	403
14	Badania w toku	407
15	Wyniki	409
16	Dyskusja	436
17	Ograniczenia	444
18	Wnioski końcowe	451
19	Załączniki.....	453
19.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	453
19.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	456
19.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	456
19.2.2	Skala Jadad.....	460
19.2.3	Skala NICE	461
19.2.4	Skala NOS.....	461

19.2.5	Skala AMSTAR 2	464
19.3	Pełna ocena opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2	472
19.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	478
19.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 483	
19.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	487
19.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	488
19.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	490
19.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	491
19.9.1	Badanie RCT <i>KarMMa-3</i>	491
19.9.2	Badanie II fazy <i>KarMMa</i>	504
19.9.3	Badanie I fazy <i>CRB-401</i>	527
19.9.4	Badania RWE	532
19.9.4.1	Akhtar 2024a	532
19.9.4.2	Caillot 2024	535
19.9.4.3	Dima 2024	537
19.9.4.4	Ferment 2024	539
19.9.4.5	Ferreri 2023	541
19.9.4.6	Fischer 2024	543
19.9.4.7	Frenking 2024	545
19.9.4.8	Gagelmann 2024	547
19.9.4.9	Gong 2024	549
19.9.4.10	Hansen 2023	551
19.9.4.11	Hashmi 2024	553
19.9.4.12	Kalariya 2024	555
19.9.4.13	Karschnia 2023	557
19.9.4.14	Khoury 2024	558
19.9.4.15	Kirchberg 2024	560
19.9.4.16	Lee 2023	562
19.9.4.17	Logue 2022	563
19.9.4.18	Oswald 2023	566
19.9.4.19	Richardson 2025	570

19.9.4.20	Sanoyan 2023	572
19.9.4.21	Sidana 2024	575
19.9.4.22	Wesson 2024	577
19.9.4.23	Zanwar 2024	579
19.9.5	Badania wykorzystane w porównaniach pośrednich	581
19.9.5.1	KarMMa-RW	581
19.9.5.2	MAMMOTH	585
19.9.5.3	MajesTEC-1	588
19.9.5.4	Song 2024	593
Wkład autorów w opracowanie raportu		595
Spis Tabel		596
Spis Wykresów		604
Piśmiennictwo		605

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (z ang. <i>Absolute Lymphocytes Count</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALAT, ALAT, ALAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>Absolute Neutrophil Counts</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
ASTCT	Amerykańskie Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej (ang. <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>)
BCMA	Antygen dojrzewania limfocytów B (z ang. <i>B-Cell Maturation Antigen</i>)
bd.	Brak danych
BIRC	Zaślepiąca, niezależna komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BMS	<i>Bristol Myers Squibb</i>
BTZ	Bortezomib
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (z ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>)
CAR-T	Limfocyty z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. <i>Chimeric Antigen Receptors, Chimeric T Cell Receptors</i>)
CFZ	Karfilzomib
CHF	Zastoinowa niewydolność serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIBMTR	<i>the Center for International Blood and Marrow Transplantation</i>
CMV	Cytomegalowirus
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CRP	Białko C-reaktywne, marker stanu zapalnego (z ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
CRR	Odsetek odpowiedzi całkowitej (z ang. <i>Complete Response Rate</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (z ang. <i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CTH	Chemioterapia
CTRC	Zaburzenia serca związana z terapią nowotworową
DARA	Daratumumab

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

DCO	Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-Off</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECHO	Echokardiografia, echo serca, USG serca, ultrasonokardiografia
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
eCRF	Elektroniczny formularz raportu przypadku (z ang. <i>Electronic Case Report Form</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (z ang. <i>Events Free Survival</i>)
eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
ELO	Elotuzumab
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Na końcu leczenia (z ang. <i>Endo of Treatment</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FCBP	Kobiety w wieku rozrodczym (z ang. <i>Female of Childbearing Potential</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GCSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GGN	Górna granica normy
GHS	Ogólny stan zdrowia (z ang. <i>Global Health Status</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
hCG	Ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. <i>human Chorionic Gonadotropin</i>)
HCT CI	Indeks współistniejących chorób związanych z przeszczepem komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLH	Zespół limfohistiocytozy hemofagocytarnej (z ang. <i>Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndrome</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI	Wskaźnik użyteczności danego stanu zdrowia (z ang. <i>Health Utility Index</i>)
ICANS	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (z ang. <i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
iiNT	Neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza (z ang. <i>investigator-identified Neurotoxicity</i>)
IL-6	Interleukina 6

IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych odczynników (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IPCW	(inverse-probability-of-censoring weighting)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartylowy, przedział międzykwartylowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRC	Niezależna komisja monitorująca (z ang. <i>Independent Review Committee</i>)
IRT	Interaktywna technologia internetowa (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IUD	Wkładka wewnątrzmaciczna
IV	Podanie dożylne (z ang. <i>Intravenous</i>)
IVIG	Dożylne immunoglobuliny (z ang. <i>Intravenous Immunoglobulins</i>)
IXA	Iksazomib
LBCL	Chłoniak z dużych komórek B (z ang. <i>Large B Cell Lymphoma</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LEN	Lenalidomid
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>)
MAS	Zespół aktywacji makrofagów (z ang. <i>Macrophage Activation Syndrome</i>)
MCL	Chłoniak strefy płaszcz (z ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MID	Minimalna istotna różnica (z ang. <i>Minimal Important Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
ML-NMR	Metoda statystyczna (<i>Multilevel Network Meta-Regression</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>Multiple Myeloma</i>)
MRD	Minimalna Choroba Resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MUGA	Nieinwazyjny test medycyny nuklearnej stosowany do badania komór (dolnych komór) serca, wykorzystujący promienie gamma i znacznik radioaktywny do stworzenia komputerowego obrazu bicia serca (z ang. <i>Multiple Gated Acquisition Scan</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ND	Nie dotyczy
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OIT	Oddział intensywnej terapii
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PCM	Szpiczak mnogi (z ang. <i>Plasma Cell Myeloma</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
per	Percentyl
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PI	Inhibitor proteasomu
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i>)
PL	Program Lekowy
PLT	Trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
POEMS	Zespół Crow-Fukase, zespół Takatsuki; bardzo rzadka odmiana szpiczaka plazmocytoowego; nazwa choroby pochodzi od pierwszych liter najczęstszych objawów: polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii (zaburzeń endokrynologicznych), monoklonalnej gammopatii i zaburzeń skórnych
POM	Pomalidomid
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSM	Metoda statystyczna zapewniająca dopasowanie populacji badań (z ang. <i>Propensity Score Modeling</i>)
qPCR	Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RBC	Czerwone krwinki krwi (z ang. <i>Red Blood Cells</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)

ROR	Iloraz szans zgłoszonych zdarzeń (z ang. <i>Reporting Odds Ratio</i>)
RPSFT	Metoda statystyczna (z ang. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
rrMM	Nawracający lub oporny szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>Relapsed Refractory Multiple Myeloma</i>)
RWE	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SC	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i>)
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita (z ang. <i>stringent Complete Response</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SFI	Uproszczony indeks kruchości (z ang. <i>Simplified Frailty Index</i>)
SOC	Standardowa opieka medyczna (z ang. <i>Standard Of Care</i>)
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
sPEP	Elektroforeza białek surowicy (z ang. <i>serum Protein Electrophoresis</i>)
SPM	Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (z ang. <i>Second Primary Malignancies</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TNM	Klasyfikacja określająca stopień zaawansowania nowotworów złośliwych, której nazwa pochodzi od pierwszych liter słów angielskich: <i>tumour</i> – guz (pierwotny), <i>node</i> – węzeł (chłonny), <i>metastasis</i> – przerzut (odległy)
TOC	Tocilizumab
TPO	Ludzka peroksydaza tarczycowa (z ang. <i>Thyroid Peroxidase</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Time to Response</i>)
uPEP	Elektroforeza białek moczu (z ang. <i>urine Protein Electrophoresis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (z ang. <i>Very Good Partial Response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego **Abecma (Idecabtagenum vicleucelum), dyspersja do infuzji, 260–500 x 10⁶ komórek**, w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano pierwotne badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej
 - rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego
 - zastosowano uprzednio co najmniej dwie linie (metody/schematy) leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia
 - ECOG 0-1
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** terapia CAR-T idekabtagenem wikleucelu stosowana zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Abecma [ide-cel]
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - standardowe leczenie przeciwszpiczakowe (SoC)
 - teklistamab (tecli) [od 4 linii leczenia]
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - przeżycie całkowite (OS)
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
 - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)
 - odpowiedź na leczenie (ORR), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR)
 - minimalna choroba resztkowa (MRD)
 - przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), czas do kolejnej terapii przeciwszpiczakowej (TTNT)
 - jakość życia (QoL)
 - bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**

- **ide-cel:** badania z randomizacją, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo
- **standardowe leczenie przeciwszpizakowe i teklistamab:** skorygowane porównania pośrednie vs zdefiniowane komparatory i porównawcze badania RWE opublikowane w formie pełnotekstowej, a w przypadku ich braku także opublikowane jedynie jako doniesienia konferencyjne lub materiały niepublikowane

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały terapię CAR-T idekabtagenem wikleucelu (produkt leczniczy Abecma) w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wyniki

Do raportu włączono 13 przeglądów systematycznych: *Akhtar 2024, Chitkara 2024, Cardos dos Santos 2024, Davis 2022, Han 2024, Hu 2023, Kazzi 2023, Liang 2024, Mazetto 2024, Midha 2023, Pereira 2024, Peery 2024* i *Zhang 2021*. Wśród nich znalazło się 9 opracowań wtórnych z metaanalizą klasyczną: *Akhtar 2024, Chitkara 2024, Cardos dos Santos 2024, Han 2024, Hu 2023, Liang 2024, Mazetto 2024, Pereira 2024* i *Zhang 2021*.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Większość z włączonych opracowań oceniało ogółem skuteczność i bezpieczeństwo terapii anty-BCMA CAR-T, w tym opisywały także 3 główne badania oceniające ide-cel, czyli *CRB-401, KarMMa* i *KarMMa-3*, a dodatkowo w jednym także *Lee 2023*. Ogółem wykazano, że u pacjentów z nawrotowo-opornym szpiczakiem plazmocytoowym terapia anty-BCMA CAR-T, w tym ide-cel, charakteryzuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz jest istotnym postępem w leczeniu tego schorzenia.

Idekabtagen wikleucel vs leczenie standardowe – badanie z randomizacją KarMMa-3

Badanie *KarMMa-3* było dużą próbą kliniczną z randomizacją, wieloośrodkową, prowadzoną bez zaślepienia, której głównym celem była

ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa idekabtagenu wikleucelu (ide-cel) u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM), którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 2 schematy leczenia MM (do maksymalnie 4), w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia (SOC) – DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd, według uznania badacza, na podstawie indywidualnego stanu pacjenta i wcześniejszej historii leczenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym była analiza przeżycia bez progresji choroby (PFS), natomiast kluczowymi drugorzędnymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), ocena odpowiedzi na leczenie (ORR – odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź oraz ocena poszczególnych kategorii odpowiedzi: rygorystyczna całkowita [sCR], całkowita [CR], bardzo dobra częściowa odpowiedź [VGPR], częściowa odpowiedź [PR]), a także ocena jakości życia (HRQoL) oraz bezpieczeństwo.

Badanie *KarMMA-3*, ze względu na brak zaślepienia interwencji, uzyskało 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad. W badaniu przeprowadzono komputerową randomizację za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT), z uwzględnieniem stratyfikacji wg kluczowych czynników prognostycznych w postaci wieku (<65 vs ≥65 lat), liczby wcześniejszych schematów leczenia (2 vs 3 lub 4), profilu cytogenetycznego wysokiego ryzyka (obecny vs nieobecny). Stratyfikacja wg tych czynników zapewniła zrównoważony rozkład pacjentów o podobnych cechach w obu grupach leczenia, zwiększając wiarygodność wyników. W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji względem pacjentów i lekarzy prowadzących – brak zaślepienia wynikał z natury interwencji, wlewu ide-cel, którego nie dało się ukryć przed pacjentem ani lekarzem. Jednak przetwarzanie

danych i ocena odpowiedzi na leczenie były wykonywane w sposób zaślepiiony. Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w badaniu *KarMMA-3* uznano za niskie.

W analizie zastosowano hierarchiczną strategię testowania w celu kontroli błędu I rodzaju dla pierwszorzędnego i kluczowych drugorzędnych punktów końcowych. Punkty końcowe analizowano w ustalonej kolejności, zaczynając od pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W momencie przeprowadzania wyszukiwania systematycznego dla badania *KarMMA-3* dostępne były główne wyniki z dwóch dat odcięcia danych – 18.04.2022 dla okresu obserwacji o medianie 18,6 miesięcy z wynikami drugiej analizy *interim* dla PFS, oraz 28.04.2023 dla okresu obserwacji o medianie 30,9 miesięcy prezentującego wyniki analizy końcowej PFS oraz analizy *interim* OS.

W wyniku randomizacji do badania *KarMMA-3* włączono 386 pacjentów – 254 do grupy ide-cel i 132 do grupy SOC. Ogółem wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami. Z uwagi na sposób podawania ide-cel (przed podaniem leku konieczne było przeprowadzenie leukaferozy, opcjonalnie terapii pomostowej, a dopiero potem wykonanie wlewu ide-cel), w badaniu wyróżniono populację ITT (wszystkich chorych podanych randomizacji) oraz populację leczoną (chorzy, którzy otrzymali zaplanowane leczenie). Spośród 386 poddanych randomizacji, przydzielone leczenie otrzymało 351 chorych, 225 ide-cel i 126 SOC (41 DPd, 30 EloPd, 28 Kd, 20 IRd i 7 schemat DVd). Ogółem charakterystyka wyjściowa populacji leczonej była zbliżona do populacji ITT. Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 63 lata. Około 60% pacjentów stanowiły osoby poniżej 65 roku życia.

Mężczyźni stanowili większą część badanej grupy – około 60%. Status sprawności ECOG 0 lub 1 miało około połowę włączonych chorych. Większość (prawie dwie trzecie) uczestników badania było rasy białej.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Analiza PFS wykonywana była w populacji ITT. Ocena PFS wykonywana przez niezależną komisję rewizyjną (IRC) na podstawie kryteriów IMWG.

Analiza końcowa w populacji ITT, przeprowadzona w okresie obserwacji o medianie 30,9 miesięcy (DCO 28.04.2023) wykazała istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS w grupie ide-cel względem SOC, odpowiednio mediany PFS równe 13,8 (95% CI: 11,8; 16,1) vs 4,4 (95% CI: 3,4; 5,8) miesięcy. Oszacowany HR wyniósł **0,49 (95% CI: 0,38; 0,63)**, co stanowi 51%, istotną statystycznie redukcję ryzyka PD lub zgonu u chorych z grupy ide-cel względem SOC. 18-miesięczne PFS wyniosło 41% i 19% odpowiednio w grupach ide-cel i SOC. W populacji leczzonej uzyskano podobne, a nawet lepsze wyniki niż w populacji ITT – mediana PFS wyniosła 15,7 mies. (95% CI: 12,5; 18,9) w grupie ide-cel w porównaniu z 4,4 mies. (95% CI: 3,4; 5,8) w grupie SOC, **HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,55)**.

Korzyści w zakresie przeżycia bez progresji choroby w przypadku terapii ide-cel były spójnie obserwowane we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym tych zdefiniowanych na podstawie wieku, rasy, liczby poprzednich schematów leczenia lub obecności lub braku wysokiego ryzyka nieprawidłowości cytogenetycznych, choroby pozaszpikowej, dużego obciążenia guzem lub statusu oporności na leczenie trzema klasami leków. Istotne statystycznie różnice między grupami wykazano prawie dla wszystkich wyróżnionych podgrup, a w

przypadku podgrup dla których oszacowany HR nie przekroczył progu istotności statystycznej, wynikać to mogło z małej liczebności (ale każdorazowo obserwowane wyniki liczbowo wskazywały na korzyść ide-cel).

Przeżycie całkowite (OS). Przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy, analizowany dopiero w przypadku wykazania istotnych różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz dla ORR (analiza hierarchiczna). Należy zaznaczyć, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu dostarczenia ostatecznych wniosków dotyczących OS. Nawet przy uzyskaniu 100% dojrzałości danych (222 zdarzeń OS), zapewniałoby jedynie 50% moc w populacji ITT w analizie końcowej.

W momencie pierwszego odcięcia danych, 18.04.2022, dane dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe i pozostały zaślepienie. Analiza OS była możliwa dopiero w trakcie drugiego odcięcia danych dla końcowej analizy PFS (28.04.2023), przy medianie okresu obserwacji równej 30,9 miesięcy, pod warunkiem wystąpienia wystarczającej liczby zgonów – w momencie analizy wystąpiło 74% wszystkich zaplanowanych zdarzeń OS w populacji ITT (164/222; ide-cel, n=106, SOC, n=58). Większość zdarzeń była spowodowana PD (ide-cel, n=64/106 [60%]; SOC, n=37/58 [64%]), a zdarzenia spowodowane AEs były podobnej częstości w obu ramionach (odpowiednio n=17 [7%] vs n=8 [6%]). Spośród 17 zdarzeń spowodowanych AE w ramieniu ide-cel, 3 wystąpiły w trakcie/po randomizacji, ale przed infuzją ide-cel, a 14 wystąpiło w trakcie/po infuzji ide-cel.

Mediana OS wyniosła 41,4 miesiąca (95% CI: 30,9; nie osiągnięto) w grupie ide-cel w porównaniu do 37,9 miesięcy (95% CI: 23,4; nie osiągnięto) w grupie SOC. Na tym etapie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku zgonu, HR = 1,01 (95% CI: 0,73;

1,40). Należy jednak zaznaczyć, analiza OS była zakłócona przez *cross-over* pacjentów z grupy SOC (po wystąpieniu potwierdzonej progresji choroby) do terapii ide-cel. W momencie odcięcia danych 56% (74/132) pacjentów w ramieniu SOC otrzymało ide-cel jako kolejną terapię (*cross-over*) po potwierdzonej przez niezależną komisję progresji choroby, już 2,9 miesiąca od randomizacji (mediana 8,1 mies.; zakres: 2,9-36,7; IQR: 5,3-16,3). Analizy uwzględniające dopasowanie na *crossover* wykazały korzystny trend wskazujący na wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących ide-cel w porównaniu z terapią standardową: HR = 0,72 (95% CI: 0,49; 1,01) w analizie modelem Weibulla, HR = 0,87 (0,58; 1,88) w modelu RPSFT, HR = 0,74 (0,51; 1,22) dla analizy *post-hoc* modelem IPCW.

Analiza OS w populacji leczonej (analiza bez dopasowania na *cross-over*) wykazała korzystny dla ide-cel trend w wydłużaniu życia względem SOC, HR = 0,83 (95% CI: 0,58; 1,18).

Odpowiedź obiektywna (ORR). Odpowiedź na leczenie oceniana była przez niezależną zaślepioną komisję BIRC w populacji ITT wg ściśle określonych kryteriów. Wyróżniono częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), na którą składały się przynajmniej częściowa odpowiedź (odpowiedź częściowa [PR], bardzo dobra odpowiedź częściowa [VGPR], odpowiedź całkowita [CR] i rygorystyczna odpowiedź całkowita [sCR]) oraz częstość odpowiedzi całkowitej (CRR) – czyli CR + sCR. Ponadto wyróżniono również minimalną odpowiedź (minR), chorobę stabilną (StD), progresję choroby (PD).

Istotną statystycznie korzyść ide-cel w zwiększaniu prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi wykazano już w pierwszym odcięciu danych (w momencie analizy *interim* dla PFS), w której wykazano istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania ORR w grupie ide-

cel względem SOC, OR = 3,47 (2,24; 5,39); $p < 0,001$. W dłuższym okresie obserwacji potwierdzono te obserwacje, częstość ORR była znamienne większa w grupie ide-cel niż SOC, odpowiednio 71% vs 42%, oszacowany przez autorów badania iloraz szans był istotny statystycznie: OR = 3,44 (95% CI: 2,20; 5,40). Istotnie większą korzyść ze stosowania ide-cel względem SOC potwierdzono w obliczeniach własnych – wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ORR w grupie ide-cel vs SOC, RB = 1,68 (95% CI: 1,36; 2,08), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Współczynnik częstości odpowiedzi całkowitej również był znamienne większy w grupie ide-cel względem SOC, 44% vs 5%, a oszacowana korzyść względna ponad ośmiokrotnie większa: RB = 8,24 (95% CI: 3,95; 17,17), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 4). W grupie ide-cel największy udział w odsetku ORR miała rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR), raportowana u 41% chorych z tej grupy w porównaniu do 5% w grupie SOC, RB = 8,92 (95% CI: 4,03; 19,77), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 4).

Odpowiedź całkowitą w 24 miesiącu stwierdzono u 20% chorych z grupy ide-cel i 4% z grupy SOC, oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia CR w tym okresie było istotnie statystycznie większe w grupie ide-cel: RB = 5,20 (95% CI: 2,12; 12,72), $p = 0,0003$, NNT = 7 (95% CI: 5; 10).

Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w przypadku terapii ide-cel była większa niż w grupie SOC we wszystkich wstępnie określonych podgrupach i w większości przypadków różnice między grupami były istotne statystycznie.

Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) oceniano u pacjentów z odpowiedzią ocenioną wg BIRC na podstawie kryteriów IMWG. W okresie obserwacji o medianie 30,9 mies., mediany TTR w

grupie ide-cel vs SOC wyniosły odpowiednio 2,8 mies. (zakres: 1,1-13,0) i 2,1 (zakres: 0,8-9,4). Autorzy badania nie przedstawili oszacowania istotności różnic między grupami.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) oceniano wśród pacjentów z odpowiedzią ocenioną wg BIRC na podstawie kryteriów IMWG. W okresie obserwacji o medianie 30,9 mies., mediany DOR w grupie ide-cel vs SOC wyniosły odpowiednio 16,6 mies. (95% CI: 12,1; 19,6) i 9,7 mies. (95% CI: 5,5; 16,1). 18-miesięczny DOR wyniósł 46% u chorych w grupy ide-cel w porównaniu do 28% w grupie SOC. Autorzy badania nie przedstawili oszacowania istotności różnic między grupami.

Minimalna choroba resztkowa (MRD). Obecność lub brak minimalnej choroby resztkowej (MRD) oceniano za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) z czułością 10^{-5} zgodnie z kryteriami IMWG. Ujemny status MRD, czyli brak choroby resztkowej oceniano jako procent badanych, u których można ocenić MRD i u których wynik MRD jest ujemny.

W okresie obserwacji o medianie 30,9 miesięcy, w populacji ITT u chorych z utrzymującą się przynajmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie, brak choroby resztkowej (ujemny status MRD) raportowano u 22% pacjentów (57/254) w ramieniu ide-cel w porównaniu z 1% (1/132) w ramieniu SOC. W przypadku analizy w populacji możliwej do oceny, ujemny status MRD raportowano odpowiednio u 35% chorych (57/163) w porównaniu z 2% (1/54) chorych wykazujących CRR.

Czas do drugiej progresji choroby (PFS2) definiowano jako czas od randomizacji do drugiej obiektywnej PD w kolejnej terapii, (w tym ide-cel w przypadku standardowego schematu leczenia) lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze.

Po nawrocie choroby w trakcie leczenia w ramach badania 145 (57,1%) pacjentów w ramieniu ide-cel i 105 (79,5%) w ramieniu SOC otrzymało kolejną terapię przeciwszpczakową. Mediana PFS2 wynosiła 23,5 (95% CI: 18,4; 27,9) w porównaniu z 16,7 (95% CI: 12,2; 20,3) miesięcy odpowiednio w ramionach ide-cel i SOC. Oszacowany hazard względny wystąpienia kolejnej progresji lub zgonu wskazywał na liczbową przewagę terapii ide-cel, ale wynik nie był istotny statystycznie, HR = 0,79 (95% CI: 0,60; 1,04). W doniesieniu konferencyjnym *Rodríguez Otero 2023a* podano, że ide-cel stanowił kolejną terapię przeciwszpczakową u 70 (53%) pacjentów w ramieniu SOC.

Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT). Mediana TTNT była liczbowo większa w grupie ide-cel, 20,9 mies. (95% CI: 16,6; 24,2), w porównaniu do grupy SOC, 7,0 mies. (95% CI: 5,3; 8,5). Po nawrocie choroby w trakcie leczenia 145 (57,1%) pacjentów w grupie ide-cel i 105 (79,5%) w grupie SOC otrzymało kolejną terapię przeciwszpczakową.

Czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS) definowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwszpczakowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, którekolwiek wystąpi wcześniej. W badaniu *KarMMa-3* podano, że mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzenia była liczbowo większa w grupie ide-cel, 13,3 mies. (95% CI: 11,3; 15,7), w porównaniu do grupy SOC, 3,9 mies. (95% CI: 3,0; 5,3)

Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL). Ocena jakości życia wykonywana była na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Pomiary PRO uwzględniały kwestionariusz EORTC QLQ-C30, oraz moduł specyficzny dla

szpiczaka mnogiego EORTC QLQ-MY20, a także 5-punktową skalę EQ-5D-5L.

W grupie ide-cel odnotowano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę w głównych domenach PROs, będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, z wyjątkiem objawów choroby wg QLQ-MY 20, działań niepożądanych leczenia i wyniku indeksu EQ-5D-5L, które wykazały poprawę w trakcie wizyt kontrolnych, ale nie przekroczyły progów minimalnej istotnej różnicy wewnątrz grupy. Pacjenci w grupie SOC mieli stabilne wyniki w czasie, z wyjątkiem pogorszenia w domenie funkcjonowania poznawczego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, które przekroczyło próg MID wewnątrz grupy w większości ocen w trakcie okresu obserwacji.

Różnice między grupami w całkowitych średnich zmianach wyników w czasie były istotne statystycznie na korzyść grupy ide-cel w siedmiu z dziewięciu głównych domen zainteresowania, w tym w domenach EORTC QLQ-C30 GHS-QoL, funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu poznawczym, zmęczeniu i bólu; domenie skutków ubocznych leczenia QLQ-MY20; i EQ-5D-VAS, zarówno w przypadku oszacowania MD metodą najmniejszych kwadratów, jak i oceną wielkości efektu g Hedges'a. Różnica w średnich zmianach względem wartości wyjściowej obliczona metodą najmniejszych kwadratów przekroczyła minimalnie istotną różnicę [dla poprawy] między grupami na korzyść grupy ide-cel we wszystkich głównych domenach EORTC QLQ-C30, z wyjątkiem funkcjonowania fizycznego, bólu, objawów choroby, skutków ubocznych leczenia i HUI EQ-5D-5L.

W grupie ide-cel stwierdzono krótszy czas do klinicznie istotnej poprawy, niż w grupie SOC, w niemal wszystkich głównych i drugorzędowych domenach HRQoL. Odsetek pacjentów uzyskujących potwierdzoną poprawę był większy w grupie ide-cel niż w grupie SOC we wszystkich

domenach EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 oraz wyniku indeksu EQ-5D i EQ-5D-VAS (przeważnie powyżej 30%). Podobnie, grupa ide-cel miała ogólnie dłuższy lub podobny czas do wystąpienia znaczącego pogorszenia jakości życia w zakresie zdrowia w porównaniu z grupą SOC. Odsetek pacjentów doświadczających potwierdzonego pogorszenia był niewielki w przypadku wszystkich domen EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20, a także w HUI EQ-5D-5L i EQ-5D-VAS.

Wyniki w dłuższym okresie obserwacji potwierdziły te uzyskane na wcześniejszym etapie badania. Terapia ide-cel znacząco i istotnie poprawiała objawy związane z MM, funkcjonowanie i ogólny stan zdrowia/HRQoL w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia. Potwierdzona poprawa HRQoL w ramieniu ide-cel nastąpiła szybciej niż w przypadku SOC. Poprawa PROs utrzymywała się przez ponad 2 lata, co jest zauważalne po pojedynczym podaniu ide-cel.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa uwzględnia wszystkich pacjentów, którzy otrzymują jakiekolwiek leczenie w badaniu (populacja bezpieczeństwa). Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według MedDRA, nasilenie oceniano wg CTCAE.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji (dla populacji ITT) były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami (dla populacji leczonej). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa ide-cel był zgodny z poprzednimi dostępnymi raportami oceny bezpieczeństwa; zaznaczono, że nie stwierdzono wystąpienia parkinsonizmu ani zespołu Guillain-Barré. **Zdarzenia niepożądane ogółem** wystąpiły u 225 (100%) leczonych pacjentów w ramieniu ide-cel i 124 (98%) w ramieniu SOC. Ciężkie AEs wystąpiły u 47% pacjentów w ramieniu ide-cel

i 41% pacjentów w ramieniu SOC. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ryzyka ich wystąpienia pomiędzy grupami.

Poszczególne AEs występowały częściej w grupie ide-cel w porównaniu do grupy SOC, a istotne statystycznie różnice wykazano dla następujących AEs:

- Neutropenia: 81% vs 46%, RR = 1,63 (95% CI: 1,32; 2,01), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 6);
- Niedokrwistość: 58% vs 37%, RR = 1,45 (95% CI: 1,12; 1,88), $p = 0,0050$, NNH = 7 (95% CI: 4; 18);
- Trombocytopenia: 54% vs 39%, RR = 1,70 (95% CI: 1,26; 2,30), $p = 0,0006$, NNH = 6 (95% CI: 4; 11);
- Leukopenia: 29% vs 13%, RR = 1,99 (95% CI: 1,22; 3,25), $p = 0,0061$, NNH = 8 (95% CI: 5; 21);
- Hipokaliemia: 30% vs 12%, RR = 2,36 (95% CI: 1,40; 3,95), $p = 0,0012$, NNH = 7 (95% CI: 5; 13);
- Hipofosfatemia: 34% vs 8%, RR = 3,95 (95% CI: 2,11; 7,38), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 7);
- Hipomagnezemia: 20% vs 6%, RR = 3,42 (95% CI: 1,59; 7,35), $p = 0,0017$, NNH = 8 (95% CI: 6; 15).

Jedynie zmęczenie i duszność występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie ide-cel w porównaniu do SOC: odpowiednio 22% vs 35%, RR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), $p = 0,0021$, NNT = 8 (95% CI: 5; 22) i 12% vs 22%, RR = 0,50 (95% CI: 0,31; 0,81), $p = 0,0052$, NNT = 10 (95% CI: 6; 38).

Zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 197 z 225 pacjentów (88%), którzy otrzymali ide-cel, w większości o nasileniu 1 lub 2 stopnia (u 186 [83%]). Łącznie 11 pacjentów (5%) miało CRS stopnia 3 lub wyższego; u 9 pacjentów (4%) o

nasileniu 3 lub 4 stopnia, a 2 (1%) – 5 stopnia (zgon). Przyczynami zgonu u tych 2 pacjentów były pogorszenie czynności narządów (u 1 pacjenta) i współistniejąca sepsa stopnia 5 związana z wystąpieniem *Candida* (u 1 chorego). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosiła 1 dzień (zakres od 1 do 14), a mediana czasu trwania wynosiła 3,5 dnia (zakres od 1 do 51). Zespół uwalniania cytokin leczono głównie tocilizumabem (u 72% pacjentów, u 41% wystarczyło podanie jednej dawki, a u 31% konieczne było podanie więcej niż jednej dawki) i glikokortykosteroidami (u 28% chorych). Oszacowane ryzyko wystąpienia CRS było istotnie statystycznie większe u chorych w grupie ide-cel w porównaniu do grupy SOC: **88% vs 0%, RR = 206,02 (95% CI: 12,94; 3279,21), $p = 0,0002$, NNH = 2 (95% CI: 2; 2).**

Zdarzenia neurotoksyczne zidentyfikowane przez badacza (iiNT) wystąpiły u 34 z 225 pacjentów (15%) w grupie ide-cel, głównie o nasileniu 1 lub 2 stopnia (u 12%). Ogółem iiNT o nasileniu ≥ 3 stopnia stwierdzono u 7 pacjentów (3%). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia neurotoksycznego (od dnia wlewu +1) wynosiła 3 dni (zakres od 1 do 317), a mediana czasu trwania wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 37). Zdarzenia neurotoksyczne leczono glikokortykosteroidami u 7% pacjentów. Encefalopatię zgłoszono u 1 pacjenta 317 dni po infuzji ide-cel; badacz uznał, że zdarzenie to było związane z zaostreniem zapalenia płuc i zapaleniem jelit wywołanym przez *Clostridium difficile*, a nie z leczeniem lekiem ide-cel. Oszacowane ryzyko wystąpienia iiNT było istotnie statystycznie większe u chorych w grupie ide-cel w porównaniu do grupy SOC: **15% vs 0%, RR = 35,99 (95% CI: 2,22; 582,38), $p = 0,0116$, NNH = 8 (95% CI: 6; 12).**

Zdarzenia o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły prawie w całej populacji ITT, odpowiednio u 210 (93%) i 97 (77%) pacjentów z grupy ide-cel

i SOC, wskazując na istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie ide-cel, RR = 1,13 (95% CI: 1,00; 1,26), $p = 0,0482$, NNH = 11 (95% CI: 6; 295). Hematologiczne AEs o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły statystycznie znacząco częściej w grupie ide-cel, u 88% pacjentów w porównaniu do 62% w ramieniu SOC; RR = 1,32 (95% CI: 1,13; 1,54), $p = 0,0005$, NNH = 6 (95% CI: 4; 12). Najczęściej raportowano neutropenię (79% vs 41%), niedokrwistość (45% vs 19%) i trombocytopenię (42% vs 18%) – dla każdego z nich oszacowane ryzyko względne było istotnie statystycznie większe w grupie ide-cel, względem SOC. Spośród niehematologicznych AEs istotnie częściej w grupie ide-cel niż SOC raportowano zaburzenia metabolizmu i odżywiania, 36% vs 13%, RR = 2,60 (95% CI: 1,59; 4,26), $p = 0,0002$, NNH = 6 (95% CI: 4; 9), a spośród tej grupy statystycznie znacząco częściej występowała hipofosfatemia: 22% vs 2%, RR = 8,49 (95% CI: 2,70; 26,72), $p = 0,0003$, NNH = 6 (95% CI: 5; 9).

Częstość występowania na 100 pacjento-lat (95% CI) kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych (SPM) była porównywalna między ramionami ide-cel i SOC, odpowiednio 3,6 (95% CI: 2,2; 5,8) vs 4,1 (95% CI: 1,7; 9,9). Hematologiczne SPM wystąpiły u 5 (2%) pacjentów w ramieniu ide-cel (zespoły mielodysplastyczne, $n = 4$ [2%]; ostra białaczka szpikowa, $n = 1$ [$<1\%$]); natomiast w ramieniu SOC nie wystąpiły żadne hematologiczne, ani też u pacjentów z ramienia SOC, którzy otrzymali ide-cel po wystąpieniu progresji choroby. Nie zgłoszono żadnych SPM pochodzenia limfocytowego w ramieniu ide-cel.

Badanie kliniczne II fazy *KarMMa*

Badanie *KarMMa* to wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, oceniające idekabtagen winkleucel (ide-cel) w leczeniu pacjentów z nawracającym, opornym na

leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM). Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 schematy leczenia przeciwszpiczakowego, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38 oraz u których stwierdzono oporność na ostatnią stosowaną terapię. Jest to próba kliniczna dobrej jakości, oceniona na 7/8 punktów w skali NICE, służącej ocenie badań jednoramiennych

W momencie przeprowadzania wyszukiwania systematycznego dla badania *KarMMa* dostępne były wyniki dla trzech dat odcięcia danych – 14.01.2020 dla okresu obserwacji o medianie 13,3 miesiący (analiza pierwotna), 07.04.2020 dla okresu obserwacji o medianie 15,4 miesiący (analiza uaktualniona) oraz 21.12.2020 dla okresu obserwacji o medianie 24,8 miesiący (analiza uaktualniona, uwzględniająca najdłuższy dostępny okres obserwacji).

Populacja uwzględniona w analizie skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów leczonych ide-cel. Liczebność analizowanej grupy to 128 chorych. Chorobę pozaszpiczkową stwierdzono u 39% pacjentów, a duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (*high tumor burden*) – u 51% chorych. Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka, takie jak $del(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$ były obecne u 35% chorych. U większości pacjentów (70%) odnotowano chorobę w II stopniu zaawansowania wg R-ISS. Leczenie pomostowe otrzymało 88% chorych. Mediana liczby wcześniej otrzymanych schematów leczenia przeciwszpiczakowego wyniosła 6. U prawie wszystkich chorych stwierdzono oporność na podstawowe klasy leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego: u 98% chorych – oporność na lek immunomodulujący, u 91% – oporność na inhibitor proteasomu, a u 94% – oporność na przeciwciało monoklonalne anty-CD38. U 89%

pacjentów choroba była oporna na dwie klasy leków (lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu), a u 84% – na wszystkie trzy wymienione klasy leków.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. Odpowiedź częściowa lub lepsza (DCO: 14.01.2020) wystąpiła u 73% chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel (94/128). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto co najmniej VGPR był równy 52%, a odsetek chorych z CR/sCR – 33%. Wśród 42 chorych, u których wystąpiła CR/sCR, u większości pacjentów (n=33) odnotowano również brak MRD (wykrywany za pomocą NGS, przy poziomie wrażliwości 10^{-5} komórek jądrzastych). U pozostałych 9 chorych ocena MRD nie była możliwa.

Przy uwzględnieniu najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (DCO: 21.12.2020), wyniki utrzymywały się na bardzo zbliżonym poziomie. Wartość ORR była równa 73%, a odsetki pacjentów z CR/sCR, VGPR oraz PR wyniosły kolejno: 33% (n=33), 20% (n=26) oraz 20% (n=26). W badaniu dopuszczano podanie we wlewie 150×10^6 , 300×10^6 lub 450×10^6 kom. CAR+ T, jednak dawkę równą 150×10^6 kom. zastosowano jedynie u 4 chorych, odpowiedź na leczenie odnotowano u 2 osób w tej podgrupie (50%), a CR/sCR – jednej (25%). Ze względu na niewielką liczebność tej podgrupy, możliwość wyciągania wiarygodnych wniosków o skuteczności dawki docelowej równej 150×10^6 kom. CAR+ T są ograniczone. Wśród pozostałych 124 chorych, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 74% pacjentów, a odsetek pacjentów z CR/sCR był równy 33%. Wartość ORR była równa 69% przy uwzględnieniu wyłącznie chorych, dla których dawka docelowa była równa 300×10^6 kom. oraz 81% dla dawki docelowej 450×10^6 kom., a odsetki chorych, u których

wystąpiła CR/sCR wynosiły odpowiednio: 29% oraz 39%.

Wyniki **analizy w podgrupach** (DCO 14.01.2020) wskazywały na wysoką skuteczność ide-cel w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie, utrzymującą się bez względu na obecność wybranych czynników wysokiego ryzyka (choroba pozaszpiczkowa, wysokie obciążenie chorobą nowotworową, wysokie ryzyko cytogenetyczne). Ogółem, dla zdecydowanej większości ocenianych subpopulacji odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR) było równe lub wyższe 50%, a odsetki pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub rygorystyczną odpowiedzią całkowitą (CRR) wynosiły $\geq 10\%$ (jedynym wyjątkiem była subpopulacja chorych ze stopniem zaawansowania III według R-ISS: ORR = 48%, CRR = 10%). Przy uwzględnieniu najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (DCO: 21.12.2020), wśród chorych, którzy otrzymali 3 schematy leczenia przeciwszpiczakowego, odpowiedź na leczenie ide-cel stwierdzono u 73% pacjentów, a odsetek chorych, u których odnotowano CR/sCR był równy 53%. W grupie chorych leczonych wcześniej ≥ 4 schematami leczenia, zaobserwowano następujące wyniki: ORR = 73%, CRR = 30%. Zgodnie z informacją podaną przez autorów, w opisywanej analizie dla większości podgrup wyróżnionych pod względem czynników wysokiego ryzyka odsetki odpowiedzi na leczenie wynosiły $\geq 65\%$, a odsetki pacjentów, u których wystąpiła CR/sCR – $\geq 22\%$ (podobnie jak we wcześniejszych analizach, jedynym wyjątkiem była subpopulacja pacjentów z chorobą w III stopniu zaawansowania wg R-ISS).

Wyniki uzyskane w **analizie dodatkowej**, dla populacji obejmującej wszystkich 140 chorych włączonych do badania były spójne z wynikami analizy głównej, przeprowadzonej w populacji 128 chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel: odsetek ORR był równy 67%, w tym sCR/CR odnotowano u 42 chorych, VGPR – u 25 osób, a PR

– u 27 pacjentów. U pozostałych analizowanych chorych najlepszą odpowiedź na leczenie stanowiła: choroba stabilna lub progresja choroby, lub ocena nie była możliwa.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR) wyniosła 1,0 miesiąca (zakres: 0,5-8,8), a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej – 2,8 miesiąca (zakres: 1,0-15,8) (DCO: 21.12.2020).

Czas trwania odpowiedzi (DoR). Wśród 94 chorych (DCO 21.12.2020), u których wystąpiła odpowiedź na leczenie mediana DoR wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 9,0; 11,4). Przeciętny czas trwania odpowiedzi na leczenie zwiększał się wraz z głębokością osiągniętej odpowiedzi; wśród chorych z PR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie ide-cel mediana DoR była równa 4,5 miesiąca, u pacjentów z VGPR mediana DoR wyniosła 10,4 miesiąca, a u chorych osiągających CR/sCR – 21,5 miesiąca. W analizie uwzględniającej wpływ dawki docelowej ide-cel na DoR zaobserwowano następujące wyniki: wśród 48 chorych z odpowiedzią na leczenie, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie mediana DoR wyniosła 9,9 miesiąca, a wśród 44 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź po podaniu 450×10^6 kom. CAR+ T mediana DoR była równa 11,3 miesiąca. W połączonej 92-osobowej grupie obejmującej chorych, którym podano 300 lub 450×10^6 kom. CAR+ T odnotowano wyniki zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ogólnej badania – mediana DoR była równa 10,9 miesiąca. Ze względu na małą liczebność podgrupy chorych, którym podano 150×10^6 kom. CAR+ T we wlewie (odpowiedź na leczenie wystąpiła u dwóch pacjentów w czteroosobowej grupie), autorzy nie raportowali wyników dla tej grupy chorych.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Wśród chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel

odnotowano 92 zdarzenia progresji choroby lub zgonu (DCO 14.01.2020), a medianę PFS oszacowano na 8,8 miesiąca (95% CI: 5,6; 11,6). Przeciętny czas przeżycia bez progresji choroby lub zgonu był najkrótszy wśród chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (mediana PFS: 1,8 mies.), wydłużał się wśród pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie, zwiększając się wraz ze wzrostem głębokości odpowiedzi: wśród chorych z PR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie mediana PFS była równa 5,4 miesiąca, u pacjentów z VGPR – 11,3 miesiąca, a u chorych osiągających CR/sCR – 20,2 miesiąca. W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 21.12.2020 odnotowano następujące wyniki: mediana PFS była równa 8,6 miesiąca.

Przeżycie całkowite (OS). Mediana przeżycia całkowitego była równa 24,8 miesiąca (95% CI: 19,9; 31,2), 12-miesięczny OS oszacowano na 78%, 18-mies. OS – na 65%, a 24-mies. OS – na 51% (DCO 21.12.2020).

Minimalna choroba resztkowa (MRD). W analizie podstawowej, niewykrywalną chorobę resztkową (definiowaną jako liczba komórek nowotworowych wynosząca poniżej 1 na 10^5 komórek jądrzastych) odnotowano u 33 spośród 42 pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub rygorystyczną odpowiedzią całkowitą. U pozostałych 9 chorych ocena statusu MRD nie była możliwa. W analizie drugorzędowej, przy poziomie wykrywalności MRD równym 10^{-6} komórek jądrzastych, niewykrywalną chorobę resztkową stwierdzono u 20 pacjentów, u 7 chorych odnotowano obecną chorobę resztkową, a u 6 chorych status choroby resztkowej oceniano na nieokreślony. Dodatkowo, u 9 chorych status MRD był niemożliwy do oceny.

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL). Liczebność populacji uwzględnionej w analizie HRQoL była równa 126 chorych, co stanowiło

98% pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel (u pozostałych 2 pacjentów nieuwzględnionych w analizie brakowało wyniku oceny wyjściowej lub przeprowadzonej po otrzymaniu leczenia). Odsetek pacjentów, którzy wypełnili wymagane kwestionariusze (QLQ-C30, MY20, EQ-5D-5L) był równy 98% wyjściowo, $\geq 75\%$ do 6 miesięcy obserwacji, 50-70% na większości kolejnych wizyt.

W grupie chorych, którzy otrzymali leczenie ide-cel odnotowano istotną klinicznie poprawę w zakresie większości domen EORTC QLQ-C30, uwzględnionych w analizie podstawowej (zmęczenie, ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia/jakość życia). W większości przypadków znaczące korzyści zaobserwowano już po 1 lub 2 miesiącach po otrzymaniu terapii ide-cel i utrzymywały się one w całym analizowanym okresie obserwacji. Odnotowano również pewną poprawę w zakresie funkcjonowania poznawczego (jednak wyjściowo funkcjonowanie chorych w tym aspekcie było na stosunkowo dobrym poziomie, zbliżonym do populacji referencyjnej). W ramach analizy jakości życia prowadzonej na podstawie kwestionariusza QLQ-MY20 odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie występowania objawów związanych z chorobą podstawową. W całym analizowanym okresie obserwacji, nie odnotowano większych zmian w zakresie występowania skutków ubocznych związanych z leczeniem.

Ponadto, na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) obserwowano istotną klinicznie i znamienne statystycznie, poprawę w zakresie pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego i społecznego, duszności, bezsenności, zaparć i biegunki (ocena na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30), perspektyw na przyszłość (ocena na podstawie kwestionariusza QLQ-MY20) oraz ogólnego stanu zdrowia (ocena na podstawie

kwestionariusza EQ-5D-5L). Dla pozostałych domen średnia zmiana wyniku nie była istotna klinicznie (do 24 miesięcy obserwacji).

Po 12 miesiącach obserwacji, po otrzymaniu wlewu ide-cel u większości chorych odnotowano poprawę względem oceny prowadzonej w dniu wlewu ide-cel dla następujących aspektów jakości życia: zmęczenie (poprawę odnotowano u 61% pacjentów), dolegliwości bólowe (61%), funkcjonowanie fizyczne (67%), ogólny stan zdrowia (74%) i objawy chorobowe (50%). Po 12 miesiącach obserwacji, funkcjonowanie poznawcze utrzymywało się na zbliżonym poziomie u 50% pacjentów, istotną poprawę odnotowano u 37% chorych, a pogorszenie – u 13% pacjentów. W analizie skutków ubocznych leczenia poprawę zaobserwowano u 43% chorych, brak zmian – u 50%, a pogorszenie – u 7%.

Czas do uzyskania stabilnej poprawy ogólnego stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 odnotowano u 65 chorych (52%), wśród tych pacjentów mediana czasu do zdarzenia była równa 4,9 miesiąca. Dla pozostałych analizowanych domen czas do uzyskania stabilnej poprawy wynosił kolejno: w zakresie zmęczenia – 4,7 miesiąca, dla dolegliwości bólowych – 4,0 miesiąca, w zakresie funkcjonowania fizycznego – 3,9 miesiąca, 14,6 miesiąca – w zakresie występowania objawów chorobowych, 18,0 miesiąca – w odniesieniu do skutków ubocznych leczenia, w analizie funkcjonowania poznawczego mediana nie została osiągnięta.

Ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel. Wszystkim uczestnikom badania *KarMMA* zaproponowano udział w nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadach dotyczących doświadczeń związanych z otrzymanym leczeniem.

W okresie do 3 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel, wywiady przeprowadzono u 58 uczestników badania. Co najmniej jedną zaletę terapii

ide-cel wskazało 51 osób. Najczęściej zwracano uwagę na jego skuteczność (37, 64%) oraz brak konieczności stosowania leczenia podtrzymującego (31, 53%). Negatywne aspekty związane z leczeniem ide-cel raportowało 44 pacjentów. 36 chorych jako wadę ide-cel wskazało niewystarczającą odpowiedź na leczenie, przy czym w 9 przypadkach było to potwierdzone przez personel leczący. Pozostali chorzy zwracali uwagę na obawy związane z niepewnością dotyczącą uzyskania odpowiedzi na leczenie i jej czasu trwania oraz z potencjalną koniecznością zastosowania kolejnego leczenia.

W dłuższym okresie obserwacji, obejmującym okres od 6 do 24 miesięcy obserwacji po otrzymaniu wlewu ide-cel, wywiady przeprowadzono u 45 pacjentów. Wszyscy analizowani chorzy wskazali co najmniej jedną zaletę leczenia ide-cel. Najczęściej jako korzystne aspekty terapii raportowano: skuteczność leczenia (42, 93%), brak lub niewielką ilość skutków ubocznych (35, 78%) oraz uniknięcie konieczności stosowania innych terapii, w tym chemioterapii (34, 76%). Z kolei, 41 chorych raportowało co najmniej jedną wadę leczenia ide-cel. Najczęściej jako negatywne aspekty terapii wskazywano: zdarzenia niepożądane występujące po wlewie ide-cel, przy czym 27 chorych (60%) zwróciło uwagę na skutki uboczne leczenia występujące w ciągu 3 miesięcy po wlewie ide-cel, a 18 chorych (40%) raportowało zdarzenia utrzymujące się po upływie 6 miesięcy, najczęściej osłabienie układu odpornościowego.

W każdym analizowanym punkcie czasowym (po 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 i 24 miesiącach obserwacji, po wlewie ide-cel) większość pacjentów uwzględnionych w analizie oceniła, że pozytywne aspekty terapii ide-cel przeważają nad negatywnymi, odsetek chorych wskazujących taką odpowiedź wynosił od 60,9% do 78,9% w wybranych punktach czasowych.

Bezpieczeństwo

Najczęstsze TEAEs. Dowolne zdarzenie niepożądane, bez względu na stopień nasilenia, odnotowano u wszystkich analizowanych pacjentów, a co najmniej jedno AE 3 lub 4 stopnia – u 99% chorych. Spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) najczęściej obserwowano występowanie: neutropenii (91%), niedokrwistości (70%) oraz małopłytkowości (63%). Zaburzenia przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, nudności i zaparcia odnotowano kolejno u 35%, 29% i 16% chorych. Wśród najczęściej występujących AEs (bez względu na stopień nasilenia) należy wymienić również: zespół uwalniania cytokin (84%), hipokaliemię (35%), zmęczenie (34%), hipofosfatemię (30%), hipokalcemię (27%) i gorączkę (25%). Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, zdecydowanie najczęściej obserwowano występowanie zdarzeń hematologicznych, w tym neutropenii (89%), niedokrwistości (60%) i małopłytkowości (52%). Spośród innych (nie-hematologicznych) zdarzeń niepożądanych najczęściej występowała hipofosfatemia 3-4 stopnia (16%), a pozostałe AEs odnotowano jedynie u kilku procent pacjentów.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowanie (AESI). W analizie przeprowadzonej przy DCO 14.01.2020 dowolną cytopenię odnotowano u 124 spośród 128 analizowanych chorych (96,9%). Z kolei, zakażenia odnotowano u 88 osób, leczonych ide-cel (68,8%). Ze względu na niewielką liczebność podgrupy pacjentów, dla których dawka docelowa wynosiła 150×10^6 kom. CAR+ T możliwość wyciągania wniosków odnośnie bezpieczeństwa terapii ide-cel na podstawie wyników uzyskanych dla tej grupy chorych jest ograniczona. W pozostałych analizowanych grupach – 70 chorych, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie oraz 54

pacjentów, którym podano 450×10^6 kom. CAR+ T, obserwowano spójne wyniki, częstość występowania neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, infekcji wirusowych, grzybiczych oraz zakażeń o nieustalonej etiologii była porównywalna w obu grupach. Jedynie zakażenia bakteryjne występowały nieco częściej wśród chorych, którym podano najwyższą dopuszczalną liczbę komórek CAR+ T w porównaniu do grupy pacjentów, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie – 24% vs 9%.

W dłuższym okresie obserwacji (DCO 21.12.2020) neutropenię (bez względu na stopień nasilenia) odnotowano u 91% chorych, niedokrwistość – u 70%, a małopłytkowość – u 64% pacjentów, przy uwzględnieniu wyłącznie AEs 3/4 stopnia nasilenia było to kolejno: 89%, 61% oraz 52% chorych. Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno zakażenie dowolnego stopnia nasilenia był równy 70%, a kolejny nowotwór pierwotny oraz HLH/MAS stwierdzono odpowiednio u 7% oraz 3% chorych. Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano występowanie odpowiednich zdarzeń 3 lub 4 stopnia były niższe i wynosiły kolejno: 27% dla zakażeń, 2% dla kolejnych nowotworów pierwotnych oraz 2% dla HLH/MAS.

W analizie przeprowadzonej przy DCO 14.01.2020 odnotowano następujące wyniki: **zespół uwalniania cytokin**, bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 84% chorych, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 1 dzień (zakres: 1-12). Większość zaobserwowanych przypadków CRS stanowiły zdarzenia 1 lub 2 stopnia nasilenia, odsetki pacjentów, u których odnotowano CRS 3, 4 oraz 5 stopnia wynosiły kolejno: 4% (n=5), <1% (n=1) oraz < 1% (n=1). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 5 dni (zakres: 1-63). Do terapii zastosowanych w leczeniu CRS należały: tocilizumab, glikokortykosteroidy, rzadziej siltuksimab i anakinra. W wydłużonym okresie obserwacji

(DCO: 07.04.2020, DCO: 21.12.2020), obserwowano bardzo zbliżone wyniki.

W analizie przeprowadzonej przy DCO 14.01.2020, u 18% chorych odnotowano wystąpienie **neurotoksyczności**, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 2 dni (zakres: 1-10). Większość zaobserwowanych przypadków neurotoksyczności stanowiły zdarzenia 1 lub 2 stopnia nasilenia, AE 3 stopnia odnotowano u 4 chorych (3%), nie zaobserwowano żadnych zdarzeń 4 lub 5 stopnia. Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 3 dni (zakres: 1-26). W leczeniu najczęściej stosowano glikokortykosteroidy, rzadziej tocilizumab lub anakinrę. W wydłużonym okresie obserwacji (DCO: 07.04.2020, DCO: 21.12.2020), obserwowano bardzo zbliżone wyniki.

W analizie **cytopenii** występujących w ciągu pierwszego miesiąca po wlewie ide-cel neutropenia 3/4 stopnia wystąpiła u 97,7% chorych (n=125), jednak po upływie miesiąca obniżona liczba neutrofilów utrzymywała się już tylko u 40,6% pacjentów (n=52). Wśród 52 chorych z neutropenią utrzymującą się po upływie miesiąca od wlewu ide-cel, jej ustąpienie zaobserwowano u 43 pacjentów, a mediana czasu do wycofania zdarzenia była równa 1,9 miesiąca. Z kolei, małopłytkowość 3/4 stopnia wystąpiła u 64,8% pacjentów (n=83), a po upływie miesiąca utrzymywała się nadal u 48,4% pacjentów (n=62). Następnie, obserwowane obniżenie liczby płytek krwi ustąpiło u 42 chorych, a mediana czasu do ustąpienia małopłytkowości u tych chorych była równa 2,1 miesiąca.

Zgony. Do DCO 14.01.2020 odnotowano 44 zgony (34%), najczęściej spowodowane progresją choroby podstawowej (27, 21%). Spośród 9 przypadków zgonów (7%) związanych z AEs, u czterech pacjentów zgon był spowodowany zdarzeniami związanymi z leczeniem, a pozostałych pięciu chorych zmarło po upływie 6

miesiący od wlewu ide-cel z powodu zdarzeń niezwiązanych z leczeniem.

Badanie I fazy CRB-401

Badanie CRB-401 (NCT02658929) to eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte to badanie fazy 1, oceniające ide-cel (oznaczany wcześniej numerem bb2121), czyli terapię CAR-T skierowaną przeciwko antygenowi dojrzewania limfocytów B (BCMA), u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (rrMM), którzy trzymali wcześniej ≥ 3 schematy terapii, w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący. W badaniu oceniano bezpieczeństwo (pierwszorzędowy punkt końcowy) i skuteczność ide-cel w dwóch kohortach: eskalacji dawki ($n = 21$) i rozszerzenia dawki ($n = 12$ we wstępnym etapie, a w analizie *post-hoc* dla 18 miesięcy obserwacji $N = 41$).

Skuteczność kliniczna

Wstępna Analiza (publikacja Raje 2019)

W okresie od 31 stycznia 2016 r. do 30 kwietnia 2018 r. do badania włączono w sposób konsekwentny 36 pacjentów, którym wykonano leukaferezę. Wytwarzanie ide-cel zakończyło się sukcesem u 100% pacjentów. Trzech pacjentów przeszło leukaferezę, ale przerwało badanie z powodu progresji choroby przed wlewem ide-cel. W związku z tym, wstępne wyniki badania prezentowane są dla 33 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel: 21 w ramach etapu eskalacji dawki i 12 etapu rozszerzania dawki.

Odpowiedź na leczenie: Wstępna analiza obejmowała 33 pacjentów z medianą okresu obserwacji wynoszącą 11,3 miesiąca. Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 85%, w tym 45%

pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (sCR 36% i CR 9%).

Czas trwania odpowiedzi (DOR): Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 7,2; NO [nie osiągnięto]).

Przeżycie wolne od progresji (PFS): Mediana PFS wyniosła 11,8 miesiąca (95% CI: 6,2; 22,8). Mediana PFS była większa u chorych, którzy otrzymali dawkę $\geq 150 \times 10^6$ CAR-T niż u chorych, którzy otrzymali mniejszą dawkę, odpowiednio 11,8 mies. (95% CI: 6,2; NO) [30 pacjentów, 15 zdarzeń PFS] dla dawki $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T vs 2,6 mies. (95% CI: 1,1; 2,9) [3 pacjentów, 3 zdarzenia PFS] dla dawki $< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T.

Przeżycie całkowite (OS): Dane dotyczące OS nie były dostępne w momencie publikacji wstępnej analizy.

Analiza po 18 miesiącach obserwacji (publikacja Lin 2023)

We wstępnych wynikach badania CRB-401 wykazano tolerancję i obiecującą skuteczność ide-cel u chorych na opornego lub nawrotowego rrMM. Po opublikowaniu raportu z badania zakończono rekrutację i na podstawie skumulowanych danych klinicznych uzyskanych po zakończeniu fazy eskalacji dawki, do dalszej fazy rozszerzania dawki wybrano poziomy dawkę rzędu 150 do 450×10^6 komórek CAR-T. W analizie *post-hoc* uwzględniono dodatkowych 29 pacjentów leczonych w ramach etapu rozszerzania dawki. Ogółem w całym badaniu u 62 pacjentów wykonano zarówno leukaferezę, jak i podano wlew ide-cel: $N=21$ w ramach etapu eskalacji dawki i $N=41$ w etapie rozszerzania dawki.

Odpowiedź na leczenie: Analiza po 18 miesiącach obserwacji objęła wszystkich 62

pacjentów. ORR wyniósł 75,8%, w tym 38,7% pacjentów osiągnęło CR (30,6% sCR i 8,1% CR).

Czas trwania odpowiedzi: Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,3 miesiąca (95% CI: 7,8; 13,7).

Przeżycie wolne od progresji (PFS): Mediana PFS wyniosła 8,8 miesiąca (95% CI: 5,9; 11,9). Pacjenci otrzymujący dawki większe uzyskali lepsze wyniki: chorzy, którzy otrzymali dawki $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T mieli medianę PFS wynoszącą 8,9 miesiąca (95% CI: 6,1; 11,9), podczas gdy pacjenci otrzymujący dawki $< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T mieli medianę PFS wynoszącą 2,1 miesiąca (95% CI: 1,1; NO).

Przeżycie całkowite (OS): Mediana OS wyniosła 34,2 miesiąca (95% CI: 19,2; NO). Podobnie jak w przypadku PFS, pacjenci otrzymujący wyższe dawki ide-cel ($\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T) mieli znacznie dłuższą medianę OS (34,2 miesiąca [95% CI: 21,2; NO]) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi niższe dawki ($< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T) (6,0 miesięcy [95% CI: 5,1; NO]).

W badaniu *CRB-401* wykazano, że ide-cel jest skuteczną terapią dla pacjentów z rrMM, z wysokim ORR i znaczną medianą OS. Co ważne, wyższe dawki ide-cel wiązały się z lepszymi wynikami leczenia.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy. Zdarzenia niepożądane (AEs) występujące w ciągu pierwszych 8 tygodni po wlewie ide-cel i od 8 tygodni do 6 miesięcy zgłaszano osobno. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według MedDRA, nasilenie oceniano wg CTCAE.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane

- **AEs hematologiczne:** były najczęstszymi AEs obserwowanymi w badaniu. Są to typowe AEs typowe dla chemioterapii mielosupresyjnej stosowanej przed wlewem komórek CAR-T. Należały do nich:
 - **Neutropenia:** u 91,9% pacjentów, w tym u 88,7% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Małopłytkowość:** u 74,2% pacjentów, w tym u 56,5% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Niedokrwistość:** u 75,8% pacjentów, a u 56,5% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Leukopenia:** u 64,5% pacjentów, w tym u 61,3% o nasileniu 3-4 stopnia.
- **Zespół uwalniania cytokin (CRS):** CRS to potencjalnie poważne powikłanie terapii CAR-T. W badaniu *CRB-401* CRS wystąpił u 75,8% pacjentów, ale w większości przypadków (70%) był to CRS o nasileniu 1-2 stopnia. Tylko 6,5% pacjentów doświadczyło CRS 3-4 stopnia. CRS był zazwyczaj kontrolowany za pomocą tocilizumabu i/lub kortykosteroidów.
- **Neurotoksyczność:** Neurotoksyczność to kolejne AEs związane z terapią CAR-T. W badaniu *CRB-401* u 35,5% pacjentów wystąpiła neurotoksyczność, ale w większości przypadków (39%) miała nasilenie 1-2 stopnia. Tylko u 1,6% pacjentów wystąpiła neurotoksyczność 3-4 stopnia. Nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych.
- **Zakażenia:** wystąpiły u 75,8% pacjentów, w tym 22,6% o nasileniu 3-4 stopnia.

Profil bezpieczeństwa ide-cel w badaniu *CRB-401* był akceptowalny, a zdarzenia niepożądane były zazwyczaj możliwe do opanowania. Większość AEs była związana z mielosupresją lub CRS, które są typowymi powikłaniami terapii CAR-T. Co istotne, odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak CRS i neurotoksyczność 3-4 stopnia, był stosunkowo niski.

Idekabtagen wikleucel vs leczenie standardowe – porównania pośrednie

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dodatkowo trzy analizy, prezentujące porównania pośrednie idekabtagenu wikleucel (ide-cel) z terapią standardową (SoC) w poszukiwanej populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym: *Jagannath 2021*, *Maciel 2024* i *Shah 2022*. Ze względu na dużą liczbę potencjalnych komparatorów wchodzących w zakres leczenia standardowego, pomimo dostępności wiarygodnego badania RCT opisano również te wyniki.

Każda z tych analiz wykorzystywała dane z badania klinicznego, bez grupy kontrolnej *KarMMa*, oceniającego ide-cel, oraz dane z jednego z badań obserwacyjnych, oceniających różnorodne terapie standardowe stosowane w praktyce klinicznej: *KarMMa-RW* (*Jagannath 2021*, *Maciel 2024*) lub *MAMMOTH* (*Shah 2022a*). We wszystkich analizach wykorzystano indywidualne dane pacjentów włączonych do badania *KarMMa*. W poszczególnych publikacjach uwzględniono dane dla różnych okresów obserwacji: w analizie *Jagannath 2021* przyjęto datę odcięcia danych 30 października 2019, a w analizie *Shah 2022a* uwzględniono dane dla dłuższego okresu obserwacji, przy medianie równej 15,4 miesiąca (data odcięcia danych 7 kwietnia 2020). Ze strony badań dla komparatorów autorzy dysponowali indywidualnymi danymi pacjentów (*Jagannath 2021*) lub jedynie danymi zagregowanymi (*Maciel 2024*, *Shah 2022a*). Następnie, różnice pomiędzy analizowanymi badaniami korygowano za pomocą odpowiednich metod statystycznych.

Skuteczność kliniczna

W analizach *Jagannath 2021* i *Maciel 2024* uwzględniono badania *KarMMa* i *KarMMa-RW*, liczebność porównywanych grup wyniosła 128 chorych z badania *KarMMa*, u których zastosowano terapię ide-cel vs 190 pacjentów z *KarMMa-RW*, leczonych SoC. Z kolei, w analizie *Shah 2022a* oceniano 67 chorych leczonych ide-cel (badanie *KarMMa*, po dopasowaniu) vs 249 pacjentów, którzy otrzymali SoC (badanie *MAMMOTH*). Dla badania *MAMMOTH*, krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (OS, PFS) prezentowano wyłącznie dla pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, dla tych punktów końcowych w ocenie uwzględniono 228 chorych.

Odpowiedź na leczenie.

- *Jagannath 2021*: w grupie ide-cel odnotowano ORR na poziomie 76,4%, w grupie SoC było to 32,2%, wśród pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów otrzymujących SoC, **RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,3)**. Dodatkowo, przy porównaniu ide-cel vs SoC odnotowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia $\geq$ VGPR po otrzymaniu terapii CAR T, **RR = 4,2 (95% CI: 2,5; 7,2)**, $p < 0,0001$;
- *Shah 2022a*: wartość ORR wynosiła 70,8% w grupie ide-cel i 31,3% w grupie SoC, zaobserwowano istotnie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej) po otrzymaniu wlewu ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego, **OR = 5,30 (95% CI: 2,96; 9,51)**.

Analizy dodatkowe. W analizie *Jagannath 2021* odnotowano, że przy porównaniu chorych leczonych ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T z populacją leczoną SoC

obserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR oraz $\geq$ VGPR po otrzymaniu terapii ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego, odpowiednio: **RR = 5,0 (95% CI: 3,1; 8,0)**, $p < 0,0001$ oraz **RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,6)**, $p < 0,0001$. W analizie wrażliwości (dopasowanie grup metodą PSM) również odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR po otrzymaniu ocenianej interwencji (ide-cel) w porównaniu do komparatora (SoC), **RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,6)**, $p < 0,0001$. W analizie *Shah 2022a* przeprowadzono następującą analizę wrażliwości: populacja ogólna badania *KarMMA*, bez względu na otrzymane leczenie vs kohorta leczona SoC z badania *MAMMOTH* oraz podgrupa chorych leczonych ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T (*KarMMA*) vs populacja leczona SoC (*MAMMOTH*), wyniki były następujące: **OR = 3,94 (95% CI: 2,28; 6,82)** oraz **OR = 7,31 (95% CI: 3,06; 17,46)**.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

- *Jagannath 2021*: mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca w grupie ide-cel oraz 3,5 miesiąca w grupie SoC, pacjenci leczeni ide-cel mieli znacznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej, **HR = 0,54 (95% CI: 0,38; 0,76)**, $p = 0,0004$;
- *Shah 2022a*: PFS: mediana PFS wyniosła 8,9 miesiąca w grupie leczonej ide-cel i 3,4 miesiąca w grupie SoC (**HR = 0,50**), a prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (progresja choroby lub zgon) po 12 miesiącach oszacowano odpowiednio na 40,1% oraz 11,8%. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną statystycznie przewagę terapii ide-cel nad SoC w odniesieniu do PFS, **HR = 0,50 (95% CI: 0,36; 0,70)**.

W ramach analiz dodatkowych zaobserwowano następujące wyniki: w analizie *Jagannath 2021*:

ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie niższe wśród pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T względem chorych leczonych SoC, **HR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,64)**; $p < 0,0001$. W analizie *Shah 2022a*: również odnotowano znamienne przewagę ide-cel nad SoC w odniesieniu do PFS, odpowiednio **HR = 0,44 (95% CI: 0,33; 0,59)** dla analizy, w której uwzględniono populację ogólną badania *KarMMA*, bez względu na otrzymanie terapii ide-cel oraz **HR = 0,35 (95% CI: 0,22; 0,55)** dla analizy uwzględniającej podgrupę z badania *KarMMA* – pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T. W analizach wrażliwości uwzględniających podgrupy kohorty *MAMMOTH*, wyróżnione pod względem stosowanego schematu leczenia standardowego, dostępne wyniki wskazywały na przewagę terapii ide-cel nad SoC w zakresie PFS, utrzymującą się bez względu na zastosowany schemat terapii (mediany PFS wynosiły około 8,6-8,8 miesięcy wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel, a w grupie SoC mediany PFS były równe od 1,8 miesiąca do 5,7 miesiąca).

Przeżycie całkowite (OS).

- *Jagannath 2021*: mediana OS wyniosła 20,2 miesiąca w grupie ide-cel i 14,7 miesiąca w grupie SoC, ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było znacznie niższe wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel w porównaniu do chorych leczonych SoC, **HR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,71)**, $p = 0,0006$;
- *Maciel 2024*: W obu analizach przeprowadzonych przez autorów obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie ide-cel w porównaniu do SoC: **HR = 0,50 (95% CI: 0,37; 0,68)** (analiza z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów, bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących) oraz **HR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,61)** (analiza z wykorzystaniem modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Idekabtagen wikleucel vs teklistamab – badanie RWE

W doniesieniu konferencyjnym *Song 2024* przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego w oparciu o dane pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach którego porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych terapii CAR-T, w tym idekabtagenu wikleucel, z teklistamabem.

Pacjentów zidentyfikowanych w bazie danych *TriNetX Global Collaborative Network* przypisywano do odrębnych kohort: kohorta 1 – pacjenci, u których zastosowano terapię CAR-T,

bez leczenia teklistamabem; kohorta 2 – pacjenci, którzy byli leczeni teklistamabem w zadanym okresie, ale nie otrzymali terapii CAR-T. Spośród terapii CAR-T analizowanych w niniejszym badaniu, jedyną interwencją istotną dla analizy własnej jest terapia ide-cel, w związku ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące tej grupy chorych.

Skuteczność kliniczna

Analiza objęła 214 pacjentów w każdej grupie. W analizie **przeżycia całkowitego (OS)**, w grupie ide-cel odnotowano 23 zgony, podczas gdy w grupie teklistamabu 48 zgonów. Ryzyko zgonu było istotnie niższe w grupie ide-cel niż w grupie kontrolnej, HR = 0,329 (95% CI: 0,197; 0,550).

Bezpieczeństwo

W grupie ide-cel odnotowano więcej przypadków CRS niż w grupie leczonej teklistamabem (74 vs 59), jednak nie przekładało się to na istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami, HR = 1,204 (95% CI: 0,853; 1,701). Ryzyko występowania ICANS również było zbliżone w obu porównywanych grupach chorych, HR = 0,758 (95% CI: 0,432; 1,330).

Idekabtagen wikleucel – badania RWE

Zidentyfikowano 23 publikacje prezentujące wyniki badań obserwacyjnych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Analizowane badania miały charakter retrospektywny i obserwacyjny, z wyjątkiem jednego prospektywnego badania oceniającego jakość życia zależną od zdrowia na terenie USA (Oswald 2023). Dane pochodziły z różnych źródeł, w tym rejestrów krajowych, konsorcjów oraz baz danych poszczególnych ośrodków medycznych. W większości były to badania

wieloośrodkowe, tylko 6 prowadzone było w pojedynczych ośrodkach. W analizowanych badaniach nie wprowadzono grupy kontrolnej, wszystkie dotyczą oceny terapii komórkami CAR-T ide-cel; jedynie *Gong 2024* prezentuje wyniki działań niepożądanych zgłaszanych do bazy FAERS podczas stosowania ide-cel i teklistamabu. Okres obserwacji pacjentów w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. Niektóre badania obejmowały krótki okres obserwacji (np. 100 dni po wlewie ide-cel), podczas gdy inne miały dłuższy okres obserwacji (mediana 18,2 miesiąca).

Niektóre badania, zwłaszcza te prowadzone w USA, obejmowały te same ośrodki. Na przykład, 11 ośrodków w USA uczestniczyło w badaniach *Ferreri 2023*, *Hansen 2023*, *Sidana 2024* i *Zanwar 2024*. Ponadto badania te prowadzono w podobnym okresie – rekrutacja pacjentów trwała od 2021 do 2022 roku. Istnieje więc duże prawdopodobieństwo, że w różnych badaniach mogli uczestniczyć powtarzający się pacjenci.

Badania RWE miały zróżnicowane cele, skupiając się na różnych aspektach terapii ide-cel u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (rrMM). Najczęstszym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mająca na celu potwierdzenie wyników uzyskanych w badaniu rejestracyjnym *KarMMa* i ocenę, jak ide-cel sprawdza się u pacjentów leczonych poza kontrolowanym środowiskiem badania klinicznego. W jednym z badań [Oswald 2023] głównym celem była prospektywna ocena jakości życia zależnej od zdrowia pacjentów leczonych ide-cel.

W badaniach RWE nie podano precyzyjnych informacji o zaplanowanej wielkości dawki ide-cel podawanej pacjentom. Jednakże terapia ta podawana była w ramach standardowej praktyki (w USA zgodnie z dopuszczeniem FDA), co

sugeruje stosowanie schematu leczenia zgodnego z tym w badaniach rejestracyjnych (opisanych we wcześniejszych rozdziałach).

Skuteczność

W prawie wszystkich badaniach RWE przedstawiono ocenę skuteczności terapii komórkami CAR-T ide-cel (z wyjątkiem badania prowadzonego na podstawie danych bezpieczeństwa z bazy FAERS oraz dwóch badań skupiających się wyłącznie na ocenie bezpieczeństwa terapii ide-cel – występowaniu toksyczności neurologicznej i zakażeń).

W badaniach RWE potwierdzono wysoką skuteczność terapii komórkami CAR-T ide-cel u chorych na nawrotowego/opornego na leczenie rrMM. Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR) wynosił od 69% do 93%, w zależności od badania. Natomiast Odsetek przynajmniej całkowitą odpowiedź (CR lub sCR) uzyskało od 33% do 48% pacjentów. Ogółem, wyniki skuteczności ide-cel w badaniach RWE z różnych krajów wydają się być dość podobne.

Mediana PFS w badaniach RWE wahała się od 5,3 do 14,8 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu było krótsze u pacjentów z chorobą pozaszpikową oraz u pacjentów z wczesną progresją choroby (w okresie do 3 miesięcy po wlewie ide-cel), dla których mediany wyniosły odpowiednio 6,2 mies. (w porównaniu do 14,8 mies. u pacjentów bez choroby pozaszpikowej) i 1,9 mies. (w porównaniu do 10,7 mies. u pacjentów bez wczesnej progresji).

Mediana OS wynosiła od 12,5 do 26,9 miesiąca. Przeżycie całkowite również było krótsze u pacjentów z chorobą pozaszpikową, oraz u pacjentów z wczesną progresją choroby (7,3 mies.

vs mediana nieosiągnięta u chorych bez wczesnej progresji).

Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL) oceniano tylko w jednym badaniu RWE – prospektywne badanie z USA, *Oswald 2023*, na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez uczestników badania: FACT-G [wyższe wyniki wskazują na poprawę; MID wynoszą ± 4 punkty dla ogólnej HRQoL i ± 2 punkty dla każdej domeny dobrego samopoczucia], PROMIS-29+2 [wyższe wyniki w ocenie objawów wskazują na pogorszenie, a w przypadku funkcji fizycznych, poznawczych i społecznych na poprawę; MID wynoszą ± 2 punktów dla bólu ogólnego i ± 5 punktów dla wszystkich innych skal], PRO-CTCAE [wyższe wyniki oznaczają pogorszenie; próg MID dla ogólnego obciążenia objawami jako zmianę z jednej kategorii ciężkości na inną, tj. z ≥ 3 ciężkiej na 2,0–2,9 umiarkowanej].

Klinicznie istotna zmiana PROs: Większość pacjentów miała klinicznie istotną poprawę (zakres: 10-57%) lub utrzymanie (zakres: 23-69%) wyników PROs. Odsetek pacjentów z istotną poprawą był największy dla ogólnego wyniku HRQoL (54%) i dobrostanu fizycznego (57%). Odsetek pacjentów z istotnym pogorszeniem był największy dla dobrostanu funkcjonalnego (33%).

Czas do stabilnej zmiany PRO: Mediana czasu do stabilnego pogorszenia wyniosła 14 dni dla dobrego samopoczucia funkcjonalnego, a mediana czasu do stabilnej poprawy wyniosła 60 dni dla dobrego samopoczucia fizycznego i emocjonalnego. Mediana czasu do stabilnej zmiany nie została osiągnięta dla innych PRO (tj. <50% uczestników miało stabilną zmianę do dnia 90).

Bezpieczeństwo

Ogółem profil bezpieczeństwa terapii komórkami CAR-T ide-cel był akceptowalny. Zespół uwalniania cytokin (CRS) występował często (81-96%), ale ciężkie przypadki (≥ 3 stopnia) były rzadkie (2-8%). Często również występowała neurotoksyczność (12,5-28%), ale przypadki o nasileniu ≥ 3 stopnia były rzadkie (3-6%).

Najczęściej raportowanymi były AEs hematologiczne – charakterystyczne dla tej formy leczenia. Toksyczność hematologiczna raportowana była u wszystkich lub prawie wszystkich (>90%) pacjentów, u większości pacjentów o nasileniu 3-4 stopnia. Toksyczności hematologiczne leczone były za pomocą G-CSF (68-89%), transfuzji krwi (23-65%), stosowania agonistów TPO (13-21%) oraz wlewów IVIG (13-32,1%), a u pacjentów z ciężką i przedłużającą się neutropenią podania dużej dawki komórek macierzystych (8-14%).

Zakażenia były częste, występowały u 31% do 79% chorych. Szczególnie częste były zakażenia wirusowe.

W publikacji *Gong 2024* przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa produktu ide-cel i teklistamabu pochodzące z bazy danych FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*). W bazie zarejestrowano 584 pacjentów, u których stosowano ide-cel, u których odnotowano 2132 zgłoszenia AEs związanych z tym lekiem. W przypadku teklistamabu, w bazie FAERS zarejestrowano 723 pacjentów i 1363 zgłoszenia AEs. Dla większości zgłoszonych AEs częstość była liczbowo większa w przypadku teklistamabu, niż ide-cel. Jedynie dla CRS (16,1% i 9,5%) oraz neurotoksyczności nie-ICANS (odpowiednio 10,1% i 3,8%) częstości zgłoszeń były liczbowo większe dla ide-cel niż teklistamabu. Natomiast zgłoszenia liczby zgonów, zdarzeń zagrażających życiu, hospitalizacji, zapalenia płuc, sepsy, zakażenia

COVID-19, zakażeń ogółem występowały częściej dla teklistamab niż ide-cel. w przypadku ide-cel obliczony iloraz szans wystąpienia NMR (śmiertelność bez nawrotu choroby) wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka, OR = 0,53 (95% CI: 0,4; 0,71), podczas gdy dla teklistamabu wskazywał na istotne zwiększenie szansy wystąpienia NMR, OR = 1,72 (95% CI: 1,35; 2,2).

Wnioski

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych szpiku kostnego. Pomimo obserwowanego w ostatnim czasie postępu w leczeniu i wydłużeniu przeżycia chorych, nadal pozostaje on chorobą nawrotową i nieuleczalną. Terapia szpiczaka opornego lub nawrotowego opiera się na schematach trój- lub dwulekowych, wykorzystujących inhibitory, leki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne. Jednak, u pacjentów, którzy otrzymali już trzy podstawowe klasy leków, możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne są ograniczone (ze względu na rozwój oporności na dostępne leki i narastanie działań niepożądanych wcześniejszych terapii). U tych chorych, wskaźniki odpowiedzi na leczenie standardowe są niezadowalające, a rokowanie jest niekorzystne.

Idekabtagen wikleucel (ide-cel, produkt Abecma) to terapia CAR-T, skierowana przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA), przeznaczona do leczenia dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Terapia ide-cel charakteryzuje się znamienne wyższą skutecznością w porównaniu do standardowych schematów stosowanych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, co wykazano w dużym, wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją, bezpośrednio porównującym te interwencje. Wnioski te potwierdzają także opublikowane skorygowane porównania pośrednie. Profil bezpieczeństwa ide-cel był zgodny z oczekiwaniami dla terapii CAR-T, a najczęstsze działania niepożądane były możliwe do opanowania. Dostępne dane bazujące na skorygowanym porównaniu pośrednim oraz porównawczych wynikach obserwowanych w praktyce klinicznej wskazują również na lepsze efekty terapeutyczne ide-cel w porównaniu do przeciwciała bispecyficznego – teklistamabu. Analizy w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWE) potwierdzają korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel obserwowany w badaniach klinicznych.

Objęcie finansowaniem ide-cel we wnioskowanej populacji, zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, zwiększyłoby możliwości leczenia tych pacjentów, przez udostępnienie im innowacyjnej metody terapii ukierunkowanej na komórki nowotworowe, o mechanizmie działania odmiennym od pozostałych dostępnych leków, co mogłoby przełamać oporność klonów nowotworowych. Terapia ide-cel oferuje pacjentom z rrMM szansę na wydłużenie przeżycia, uzyskanie lepszej kontroli choroby oraz poprawę jakości życia. Co więcej, terapia ide-cel, będąc jednorazowym zabiegiem, pozwala na uniknięcie przewlekłych skutków ubocznych związanych z długotrwałym stosowaniem innych terapii oraz poprawę komfortu życia pacjentów.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego **Abecma (Idecabtagenum vicleucelum)**, dyspersja do infuzji, 260–500 x 10⁶ komórek, w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 16.01.2025 r.):

- Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH): 2009-2024;
- Congress of the European Hematology Association (EHA): 2011-2024;
- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): 2013-2024;
- International Myeloma Workshop (IMW): 2011-2024;
- Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO): 2009-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa), a także korygowane porównania pośrednie. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"idecabtagene vicleucel"[nm] OR "idecabtagene vicleucel"[all] OR bb2121[tw] OR "ide-cel"[tw] OR "BCMA CAR-T" OR "BCMA-directed CAR-T"
2	"multiple myeloma"[mh] OR "multiple myeloma"[all]
3	#1 AND #2

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('idecabtagene vicleucel'/exp OR 'idecabtagene vicleucel' OR 'bb2121' OR 'ide-cel' OR 'bcma car-t' OR 'bcma-directed car-t') AND [embase]/lim
2	('multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma') AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	"idecabtagene vicleucel" OR bb2121 OR "ide-cel" OR "BCMA CAR-T" OR "BCMA-directed CAR-T"
2	[mh "multiple myeloma"] OR "multiple myeloma"
3	#1 AND #2

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Abecma 2025). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P, z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej - rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego - zastosowano uprzednio co najmniej dwie linie (metody/schematy) leczenia szpiczaka	- dzieci i młodzież (< 18 lat) - chorzy uprzednio nieleczeni (nowo rozpoznany szpiczak plazmocytoowy)

Abecma
(idekabtagen wicleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. • ECOG 0-1	• przeciwwskazania zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego
Interwencja (I, z ang. <i>Intervention</i>)	• terapia CAR-T idekabtagenem winkleucelu stosowana zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Abecma [ide-cel]	-
Komparatory (C, z ang. <i>Comparison</i>)	• standardowe leczenie przeciwszpczakowe (SoC) • teklistamab (tecli) [od 4 linii leczenia]	-
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>Outcomes</i>)	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) • odpowiedź na leczenie (ORR), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR) • minimalna choroba resztkowa (MRD) • przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), czas do kolejnej terapii przeciwszpczakowej (TTNT) • jakość życia (QoL) • bezpieczeństwo	• ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S, z ang. <i>Study design</i>)	• ide-cel: badania z randomizacją, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • standardowe leczenie przeciwszpczakowe i teklistamab: skorygowane porównania pośrednie vs zdefiniowane komparatory i porównawcze badania RWE opublikowane w formie pełnotekstowej, a w przypadku ich braku także opublikowane jedynie jako doniesienia konferencyjne lub materiały niepublikowane	• badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej (nie dotyczy skorygowanych porównań pośrednich i porównawczych badań RWE w przypadku braku publikacji pełnotekstowych)

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu (produkt leczniczy Abecma), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

(URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały terapię CAR-T idekabtagenem wikleucelu (produkt leczniczy Abecma) w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analizy starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt

uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 16 stycznia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1723 trafień: 367 w Pubmed, 1299 w Embase i 57 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 357 duplikatów. Wśród nich zidentyfikowano 385 opracowań wtórnych, spośród których 33 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu.

W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania produktu idekabtagen wikleucel w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 13 przeglądów systematycznych: *Akhtar 2024, Chitkara 2024, Cardos dos Santos 2024, Davis 2022, Han 2024, Hu 2023, Kazzi 2023, Liang 2024, Mazetto 2024, Midha 2023, Peery 2024, Pereira 2024 i Zhang 2021*. Wśród nich znalazło się 9 opracowań wtórnych z metaanalizą klasyczną: *Akhtar 2024, Chitkara 2024, Cardos dos Santos 2024, Han 2024, Hu 2023, Liang 2024, Mazetto 2024, Pereira 2024 i Zhang 2021*.

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, który celowany byłby na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania produktu idekabtagen wikleucel w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Większość z włączonych opracowań oceniała ogółem skuteczność i bezpieczeństwo terapii anti-BCMA CAR-T, w tym opisywały także 3 główne badania oceniające ide-cel, czyli *CRB-401, KarMMa i KarMMa-3*, a dodatkowo w jednym także *Lee 2023*. W dużej mierze powielają one wyniki tych prób opisane w dalszej części raportu, dlatego nie prezentowano ich dokładnie w niniejszym opisie, a jedynie zebrano zbiorczo w poniższej tabeli. Ogółem wykazano, że u pacjentów z nawrotowo-opornym szpiczakiem plazmocytoowym terapia anti-BCMA CAR-T, w tym ide-cel, charakteryzuje się skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz jest istotnym postępem w leczeniu tego schorzenia.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
Przeglądy systematyczne z metaanalizą								
<i>Akhtar 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Chitkara 2024</i>	-	+/-	-	-	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Cardos dos Santos 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Han 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Hu 2023</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Liang 2024</i>	+	+/-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Mazetto 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Pereira 2024</i>	-	+/-	-	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Zhang 2021</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy								
<i>Davis 2022</i>	-	+/-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kazzi 2023</i>	+	+/-	+	-	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Midha 2023</i>	-	+/-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Peery 2024</i>	-	+/-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W przypadku przeglądów systematycznych z metaanalizą tylko opracowania *Chitkara 2024*, *Liang 2024* i *Pereira 2024* otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności – dla pozostałych określono ją jako niską. Natomiast w analizie przeglądów systematycznych bez metaanalizy tylko opracowanie *Kazzi 2023* otrzymało niską ocenę wiarygodności, podczas gdy reszta z nich charakteryzowała się krytycznie niską wiarygodnością.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz ważniejsze wyniki analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania produktu ide-cel w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie rrMM.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
Akhtar 2024 Celem przeglądu jest ocena terapii anty-BCMA CAR-T u osób starszych ze szpiczakiem plazmocytowym. <u>Konflikt interesów</u> : nie podano informacji o konflikcie interesów <u>Źródło finansowania</u> : nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : Pubmed, Scopus, Web of Science, Ovid, Embase, CENTRAL i CINAHL (data wyszukiwania: 9 września 2022 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z głównych konferencji: ASCO, ASH, SITC, ASTCT, EHA, EBMT i SOHO (data wyszukiwania: 9 września 2022 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. - Oceniana populacja: szpiczak plazmocytowy lub białaczka plazmocyto-wa; wiek ≥ 65 lat - Oceniana interwencja: anty-BCMA CAR-T - Punkty końcowe: ORR, CRS, ICANS - Rodzaj badań: badania I, II i III fazy oraz prospektywne próby obserwacyjne; wykluczono opisy przypadku, serie przypadków oraz badania retrospektywne	CRB-401 (Raje 2019) i KarMMa (Munshi 2021 i Berdeja 2020)	Badanie CRB-401: - Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI), chorzy w wieku ≥ 65 lat: 82% (48%; 95%) - Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI), chorzy w wieku <65 lat: 73% (95% CI: 50%; 89%) Badanie KarMMa: - ORR, % (95% CI), chorzy w wieku ≥ 65 lat: 84% (71%; 94%) - ORR, % (95% CI), chorzy w wieku <65 lat: 67% (95% CI: 56%; 77%) - Zespół uwalniania cytokin 3. stopnia nasilenia, % (95% CI), chorzy w wieku ≥ 65 lat: 4% (1%; 15%) - Zespół uwalniania cytokin 3. stopnia nasilenia, % (95% CI), chorzy w wieku <65 lat: 6% (95% CI: 2%; 14%) - ICANS, % (95% CI), chorzy w wieku ≥ 65 lat: 24% (13%; 40%) - ICANS, % (95% CI), chorzy w wieku <65 lat: 14% (8%; 24%)	Wykazano, że wiek nie ma wpływu na wyniki terapii anty-BCMA CAR-T u osób starszych ze szpiczakiem plazmocytowym – dobra odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa był porównywalny między pacjentami w wieku <65 lat i ≥ 65 lat.
Chitkara 2024 Celem przeglądu jest ocena ryzyka występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u pacjentów z	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : the National Institutes of Health Library, Cochrane Library Databases, ClinicalTrials.gov, PubMed, Google Scholar	KarMMa (Munshi 2021)	Badanie KarMMa: - VTE, RR (95% CI): 0,00 (0,00; 0,06) - Zespół uwalniania cytokin, n (%): 107 (83,6%)	Nie stwierdzono ogółem istotnie statystycznego zwiększenia ryzyka VTE, mimo wystąpienia u pacjentów zespołu uwalniania

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kry- teria włączenia do niniej- szego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
nowotworami hematologicznymi po terapii CAR-T. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: podano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	(ramy wyszukiwania: styczeń 2014 r. – 7 marca 2023 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. - Oceniana populacja: nowotwory hematologiczne - Oceniana interwencja: CAR-T - Punkty końcowe: VTE - Rodzaj badań: badania II i III fazy; wykluczano jednoośrodkowe próby obserwacyjne, badania nieukończone, badania wczesnej fazy (I), opracowania wtórne, jak i próby dotyczące nowotworów niehematologicznych <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność		- Zespół uwalniania cytokin 3. lub 4. stopnia nasilenia, n (%): 6 (5%) (dodatkowo odnotowano 1 takie zdarzenia w 5. stopniu nasilenia) - Mediana dni do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 1, a mediana dni jego trwania: 5 - W próbie nie odnotowano żadnego przypadku VTE	cytokin, jak i choroby nowotworowej, które są znanymi czynnikami zwiększającymi takie ryzyko.
Cardos dos Santos 2024 Celem przeglądu jest ocena śmiertelności niezwiązanej z nawrotem choroby po terapii CAR-T. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u>: nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: MEDLINE, Embase i CINAHL (Cochrane) (data wyszukiwania: 31 marca 2024 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. - Oceniana populacja: IL, LBCL, MM i MCL - Oceniana interwencja: CAR-T zatwierdzone przez FDA (axi-cel, tisa-cel, ide-cel, cilta-cel, liso-cel i brexu-cel) - Punkty końcowe: śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby	<i>KarMMA (Munshi 2021) i KarMMA-3 (Rodriguez-Otero 2023)</i>	Badanie KarMMA: - Śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby, % (95% CI): 7,0% (3,3%; 12,9%) Badanie KarMMA-3: - Śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby, % (95% CI): 8,0% (4,8%; 12,3%)	Wykazano, że krytyczne znaczenie w śmiertelności niezwiązanej z nawrotem choroby mają powikłania zakaźne. Podkreślono konieczność dokładnego raportowania przyczyn zgonów niespodowodowanych nawrotem, jak i stworzenia kompleksowych wytycznych, które będą zwracały uwagę na konieczność zapobiegania zakażeniom i odpowiednie monitorowanie pacjenta po zakończeniu terapii CAR-T.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	- Rodzaj badań: próby kliniczne I-III fazy i badania obserwacyjne RWE - AMSTAR 2: niska wiarygodność			
Han 2024 Celem przeglądu jest ocena częstości występowania neurotoksyczności związanej z terapią CAR-T u pacjentów z nowotworami onkologicznymi. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania</u>: opracowanie było finansowane z grantu <i>the Korea Health Technology R&D Project</i> poprzez <i>the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI)</i>, finansowany przez <i>the Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea</i> (nr HR18C0016) oraz grant z <i>National Research Foundation of Korea (NRF)</i>, finansowany przez <i>the Korea Government</i> (nr 2021R1A2B5B03001891)	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Embase i Web of Science (data wyszukiwania: 28 maj 2022 r.). Dodatkowo przeprowadzono także wyszukiwanie badań RWE w bazach PubMed i Embase (data wyszukiwania: 13 sierpnia 2022 r.) – zastosowano kryteria takie, jak w głównym wyszukiwaniu, a dodatkowo włączano próby RWE i wykluczano badania z mniej niż 100 chorymi. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. - Oceniana populacja: nowotwory hematologiczne - Oceniana interwencja: terapia CAR-T - Punkty końcowe: neurotoksyczność związana z terapią CAR-T - Rodzaj badań: badania kliniczne z danymi wystarczającymi do oceny neurotoksyczności związanej z terapią CAR-T; wykluczano: doniesienia konferencyjne, opracowania wtórne, listy, artykuły redakcyjne, komentarze, notatki, krótkie ankiety czy rozdziały oraz badania inne niż kliniczne, a także próby, które nie przedstawiały wyników dla terapii	<i>KarMMA</i> (Munshi 2021)	Badanie <i>KarMMA</i>: - Neurotoksyczność związana z CAR-T, % (95% CI): 18% (12%; 26%) - Neurotoksyczność związana z CAR-T w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 3% (1%; 8%)	W porównaniu do innych rodzajów terapii, u pacjentów przyjmujących leczenie anty-CD19 ryzyko wystąpienia neurotoksyczności związanej z terapią CAR-T było znacznie zwiększone, dlatego konieczne jest odpowiednie monitorowanie pacjentów stosujących to leczenie pod tym względem.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kry- teria włączenia do niniej- szego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	CAR-T, badania bez wyników dla neurotoksyczności związanej z terapią CAR-T, próby z liczbą chorych < 10, protokoły badań, próby z kohortami pacjentów, które pokrywają się z populacjami innych badań, a także podsumowania innych badań. <u>AMSTAR 2</u> : niska wiarygodność			
Hu 2023 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-BCMA CAR-T w leczeniu nawrotowo-opornego szpiczaka plazmocytoowego. <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u> : opracowanie było finansowane z grantu <i>Beijing Municipal Science and Technology Commission</i> (nr 4102000007)	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : PubMed, Web of Science, Embase, the Cochrane Library, CNKI i WanFang (data wyszukiwania: 10 września 2022 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. • Oceniana populacja: nawrotowo-oporny szpiczak plazmocytowy • Oceniana interwencja: terapia anty-BCMA CAR-T • Punkty końcowe: ORR, CRR, MRD, PFS, OS i DOR oraz bezpieczeństwo • Rodzaj badań: prospektywne badania jednoramienne, jednoośrodkowe lub wieloośrodkowe, fazy I lub II <u>AMSTAR 2</u> : niska wiarygodność	<i>KarMMA</i> (Munshi 2021)	Badanie <i>KarMMA</i>: • ORR, % (95% CI): 73% (65%; 81%) • CR, % (95% CI): 33% (25%; 42%) • MRD, % (95% CI): 79% (63%; 90%) • Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI): 84% (76%; 90%) • Zespół encefalopatii związanej z CAR-T, % (95% CI): 18% (12%; 26%) • sCR, % (95% CI): 26% (18%; 34%) • CR, % (95% CI): 7% (3%; 13%) • VGPR, % (95% CI): 20% (14%; 28%) • PR, % (95% CI): 21% (14%; 29%) • Zespół uwalniania cytokin w ≥ 3 . stopniu nasilenia, % (95% CI): 5% (2%; 11%) • Zespół encefalopatii związanej z CAR-T w ≥ 3 . stopniu nasilenia, % (95% CI): 3% (1%; 8%) • Neutropenia, % (95% CI): 91% (85%; 96%) • Niedokrwistość, % (95% CI): 70% (61%; 77%) • Trombocytopenia, % (95% CI): 63% (54%; 72%) • Leukopenia, % (95% CI): 42% (34%; 51%) • Limfopenia, % (95% CI): 27% (20%; 36%) • Zakażenia, % (95% CI): 69% (60%; 77%) • Gorączka, % (95% CI): 25% (18%; 33%) • Odsetek chorych stosujących TOC, % (95% CI): 78% (66%; 87%) • Mediana PFS: 8,8 miesiąca (95% CI: 5,6; 11,6)	Wykazano, że u pacjentów z nawrotowo-opornym szpiczakiem plazmocytoowym terapia anty-BCMA CAR-T, w tym ide-cel, charakteryzuje się skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kry- teria włączenia do niniej- szego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			• Mediana OS: 19,4 miesiąca (95% CI: 18,2; 22,0) • Mediana DOR: 10,7 miesiąca (95% CI: 9,0; 11,3) • Mediana dni do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 1 (95% CI: 1; 12), a mediana dni jego trwania: 5 (95% CI: 1; 63)	
Liang 2024 Celem przeglądu jest porównanie terapii CAR-T i przeciwciał bispecyficznych w ≥3. linii leczenia nawrotowo-opornego szpiczaka plazmocytowego. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> opracowanie było finansowane z grantów: <i>Beijing Natural Science Foundation</i> (nr 7222027), <i>the National Natural Science Foundation of China</i> (nr 82170181 i 82370188), <i>Beijing Physician Scientist Training Project</i> (nr BJPSTP-2024-01) oraz <i>the National Key R&D Program of China</i> (nr 2022YFF1502000)	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Web of Science, Embase i the Cochrane Central Register of Controlled Trials (data wyszukiwania: 31 maja 2024 r.). Dodatkowo przeszkano doniesienia konferencyjne z ASH i ESH, jak również referencje istotnych publikacji. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. • Oceniana populacja: nawrotowo-oporny szpiczak plazmocytowy • Oceniana interwencja: terapia CAR-T i przeciwciała bispecyficzne w ≥ 3. linii leczenia • Punkty końcowe: CR, ORR, zdarzenia niepożądane związane z zespołem uwalniania cytokin, zespół uwalniania cytokin w ≥ 3. stopniu nasilenia oraz neutropenia i niedokrwistość • Rodzaj badań: prospektywne badania interwencyjne oceniające terapeutyczną dawkę oraz efektywność terapii przeciwciałami bispecyficznymi BCMA×CD3 lub anty-BCMA CAR-T (włączano także badania I	<i>KarMMA</i> (Munshi 2021 i Munshi 2020), <i>KarMMA-3</i> (Rodriguez-Otero 2023) i <i>CRB-401</i> (Lin 2023)	Badanie <i>KarMMA</i>: • ORR, % (95% CI): 73% (65%; 81%) • CR, % (95% CI): 33% (25%; 42%) • Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI): 84% (77%; 90%) • Zespół uwalniania cytokin w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 5% (2%; 10%) • Neutropenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 89% (82%; 94%) • Niedokrwistość w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 60% (51%; 69%) Badanie <i>KarMMA-3</i>: • ORR, % (95% CI): 71% (65%; 77%) • CR, % (95% CI): 39% (33%; 45%) • Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI): 88% (84%; 92%) • Zespół uwalniania cytokin w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 5% (3%; 9%) • Neutropenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 76% (70%; 81%) • Niedokrwistość w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 51% (45%; 57%) Badanie <i>CRB-401</i>: • ORR, % (95% CI): 76% (63%; 86%) • CR, % (95% CI): 39% (27%; 52%) • Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI): 89% (78%; 95%)	Wykazano, że terapia CAR-T charakteryzuje się wyższym odsetkiem CR w porównaniu do przeciwciał bispecyficznych, choć wiąże się ze wzrostem częstości poważnych (<i>severe</i>) AEs.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	fazy oceniające dawkę terapeutyczną); wykluczano badanie, w których: wymienione wyżej terapie stosowano w < 3 linii leczenia, <u>AMSTAR 2</u> : krytycznie niska wiarygodność		- Zespół uwalniania cytokin w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 5% (1%; 13%) - Neutropenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 89% (78%; 95%) - Niedokrwistość w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 56% (43%; 69%)	
Mazetto 2024 Celem przeglądu jest ocena bezpieczeństwa kardiologicznego terapii anty-BCMA CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych. <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u> : nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : PubMed, Embase i Cochrane Central Register of Controlled (data wyszukiwania: luty 2024 r.). Dodatkowo przeszukano referencje włączonych publikacji oraz opracowań wtórnych. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe – publikacje w języku angielskim. - Oceniana populacja: dorośli pacjenci z nowotworami hematologicznymi - Oceniana interwencja: terapia anty-BCMA CAR-T - Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo kardiologiczne - Rodzaj badań: badania kliniczne z randomizacją lub bez niej oraz próby jednoramienne; wykluczano badania: w populacji innej niż założona, bez wyników dotyczących bezpieczeństwa kardiologicznego, obejmujące pacjentów onkologicznych, którzy stosowali inne interwencje przeciwnowotworowe, serie przypadków z mniej niż 4	Lee 2023 i KarMMA-3 (Rodriguez-Otero 2023)	Badanie Lee 2023: - Zdarzenia sercowo-naczyniowe, % (95% CI): 14,10% (7,26%; 23,83%) - Zgon sercowo-naczyniowy, % (95% CI): 1,28% (0,03%; 6,94%) - Podwyższone stężenie troponiny, % (95% CI): 14,10% (7,26%; 23,83%) - Podwyższone stężenie NT-Pro BNP, % (95% CI): 14,10% (7,26%; 23,83%) - Nowo występująca niewydolność serca, % (95% CI): 5,13% (1,41%; 12,61%) - Redukcja LVFE, % (95% CI): 3,85% (0,80%; 10,83%) - Nowo występujące arytmie, % (95% CI): 14,10% (7,26%; 23,83%) - Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI): 20,51% (12,20%; 31,16%) - Zespół uwalniania cytokin w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 2,56% (0,31%; 8,96%) Badanie Lee 2023, szansa występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (porównanie pacjenci z danym AEs vs bez niego): - Nadciśnienie, OR (95% CI): 1,16 (0,32; 4,19) - Arytmia przedsionkowa, OR (95% CI): 1,64 (0,30; 8,98) - Niewydolność serca, OR (95% CI): 3,25 (0,27; 39,24)	U pacjentów z nowotworami hematologicznymi poddawanymi terapii CAR-T odnotowano zwiększoną częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zespołu uwalniania cytokin, a także podwyższone stężenia troponiny i NT-Pro BNP. Jako istotne kardiologiczne AEs wymieniono nowo występującą arytmie i niewydolność serca, a także obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory. Dodano, że zwiększone występowanie podwyższonych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego może być wykorzystane jako narzędzie do wczesnego wykrywania kardi toksyczności w tej populacji chorych.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	pacjentami, a także opracowania wtórne, artykuły redakcyjne, eksperymenty na zwierzętach i metaanalizy <u>AMSTAR 2</u> : niska wiarygodność		- Choroba wieńcowa, OR (95% CI): 3,25 (0,27; 39,24) Badanie KarMMa-3: - Zdarzenia sercowo-naczyniowe, % (95% CI): 0,39% (0,01%; 2,17%) - Ostry zespół wieńcowy, % (95% CI): 0,39% (0,01%; 2,17%) - Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI): 77,56% (71,92%; 82,54%)	
Pereira 2024 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii CAR-T w leczeniu nawrotowo-opornego szpiczaka plazmocytoowego. Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> Przeszukane bazy danych: Medline/PubMed, Scopus i Web of Science (ramy wyszukiwania: 1 stycznia 2019 r. – 12 czerwca 2023 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Zastosowano restrykcji językowych – publikacje w języku angielskim. - Oceniana populacja: dorośli z nawrotowo-opornym szpiczakiem plazmocytoowym - Oceniana interwencja: terapia CAR-T - Punkty końcowe: ORR, CRR, VGPR, PR, PD, MRD, sCR/CR, PFS i DOR oraz bezpieczeństwo - Rodzaj badań: próby kliniczne i badania kohortowe, prospective lub retrospektywne; wykluczano opracowania wtórne, abstrakty, prezentacje konferencyjne, badania kliniczno-kontrolne, opis przypadku, listy do wydawcy oraz artykuły	CRB-401 (Raje 2019) i KarMMa (Munshi 2021)	Badanie CRB-401: - ORR, % (95% CI): 84,85% (68,10%; 94,89%) - CR, % (95% CI): 45,45% (28,11%; 63,65%) - Zgony, % (95% CI): 3,03% (0,08%; 15,76%) - Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI): 75,76% (57,74%; 88,91%) - VGPR, % (95% CI): 27,27% (13,30%; 45,52%) - PR, % (95% CI): 12,12% (3,40%; 28,20%) - PD, % (95% CI): 3,03% (0,08%; 15,76%) - Zespół uwalniania cytokin w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 6,06% (0,74%; 20,23%) - Neurotoksyczność w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 3,03% (0,08%; 15,76%) - Zakażenia, % (95% CI): 42,42% (25,48%; 60,78%) - Zakażenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 6,06% (0,74%; 20,23%) - Neurotoksyczność, % (95% CI): 42,42% (25,48%; 60,78%) - Neutropenia, % (95% CI): 84,85% (68,10%; 94,89%) - Neutropenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 84,85% (68,10%; 94,89%) - Niedokrwistość, % (95% CI): 57,58% (39,22%; 74,52%)	Wykazano, że u pacjentów z nawrotowo-opornym szpiczakiem plazmocytoowym terapia CAR-T, w tym ide-cel, charakteryzuje się dużą skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	redakcyjne, a także badania prowadzone nie na ludziach <u>AMSTAR 2</u> : krytycznie niska wiarygodność		- Niedokrwistość w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 45,45% (28,11%; 63,65%) - Trombocytopenia, % (95% CI): 57,58% (39,22%; 74,52%) - Trombocytopenia ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 45,45% (28,11%; 63,65%) - Leukopenia, % (95% CI): 60,61% (42,14%; 77,09%) - Leukopenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 57,58% (39,22%; 74,52%) - Limfopenia, % (95% CI): 18,18% (6,98%; 35,46%) - Limfopenia ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 18,18% (6,98%; 35,46%) - Mediana PFS: 12,0 miesiąca (95% CI: 6,2; 17,8) Badanie <i>KarMMa</i>: - ORR, % (95% CI): 73,44% (64,91%; 80,85%) - CR, % (95% CI): 32,81% (24,78%; 41,67%) - MRD, % (95% CI): 78,57% (63,19%; 89,70%) - Zgony, % (95% CI): 34,38% (26,21%; 43,28%) - Zespół uwalniania cytokin, % (95% CI): 83,59% (76,02%; 89,55%) - VGPR, % (95% CI): 19,53% (13,06%; 27,47%) - PR, % (95% CI): 21,09% (14,38%; 29,19%) - PD, % (95% CI): 6,25% (2,74%; 11,94%) - Zespół uwalniania cytokin w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 5,47% (2,23%; 10,94%) - Neurotoksyczność w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 3,12% (0,86%; 7,81%) - Zakażenia, % (95% CI): 68,75% (59,96%; 76,65%) - Zakażenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 21,88% (15,05%; 30,04%) - Neurotoksyczność, % (95% CI): 17,97% (11,74%; 25,73%)	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			• Neutropenia, % (95% CI): 91,41% (85,14%; 95,63%) • Neutropenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 89,06% (82,33%; 93,89%) • Niedokrwistość, % (95% CI): 69,53% (60,78%; 77,35%) • Niedokrwistość w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 60,16% (51,13%; 68,70%) • Trombocytopenia, % (95% CI): 63,28% (54,31%; 71,62%) • Trombocytopenia ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 52,34% (43,34%; 61,24%) • Leukopenia, % (95% CI): 42,19% (33,51%; 51,23%) • Leukopenia w ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 39,06% (30,56%; 48,08%) • Limfopenia, % (95% CI): 27,34% (19,84%; 35,92%) • Limfopenia ≥ 3. stopniu nasilenia, % (95% CI): 26,56% (19,15%; 35,09%) • Mediana PFS: 8,6 miesiąca (95% CI: 5,6; 11,6) • Mediana DOR: 10,15 miesiąca (95% CI: 9,0; 11,3)	
Zhang 2021 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-BCMA CAR-T w leczeniu nawrotowo-opornego szpiczaka plazmocytoowego. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> opracowanie było finansowane z grantów <i>the National Science Foundation of China</i> (nr 82070223, 81670199,	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, China Biology Medicine disc (data wyszukiwania: 21 kwietnia 2021 r.). Dodatkowo przeszukano abstrakty ASH do dnia 9 grudnia 2020 r. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	<i>KarMMA</i> (Munshi 2021)	Badanie <i>KarMMA</i>: • ORR, % (95% CI): 73% (65%; 81%) • CR, % (95% CI): 33% (25%; 42%) • MRD, % (95% CI): 100% (89%; 100%) • Zespół uwalniania cytokin w 3.-4. stopniu nasilenia, % (95% CI): 5% (2%; 11%) • Neurotoksyczność w 3.-4. stopniu nasilenia, % (95% CI): 3% (1%; 8%)	Wykazano, że u pacjentów z nawrotowo-opornym szpiczakiem plazmocytoowym terapia anty-BCMA CAR-T, w tym ide-cel, jest skuteczna i charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
81720108002), <i>Jiangsu Province's Medical Elite Program</i> (nr ZDRCA2016015), <i>National Science and Technology Major Project</i> (nr 2018ZX09734007) i <i>National Natural Science Youth Foundation of China</i> (nr 81800200).	- Oceniana interwencja: terapia anty-BCMA CAR-T - Punkty końcowe: ORR, CRR, MRD, PFS, OS oraz bezpieczeństwo - Rodzaj badań: jednoramienne badania prospektywne (jedno- lub wieloośrodkowe); wykluczano opisy przypadków, próby z użyciem CAR-T o podwójnym celu, jak i z wykorzystaniem strategii koktajlowej, czyli łączenie komórek CAR-T z różnymi celami we wlewie koktajlowym			
<u>AMSTAR 2</u> : niska wiarygodność				
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy				
Davis 2022 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii celowanej anty-BCMA w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u> : podano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<u>Przegląd systematyczny</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : PubMed. Podano słowa kluczowe, ale bez kwerynd wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	<i>KarMMA</i> (Munshi 2021)	Badanie <i>KarMMA</i>: - ORR: 37% (95% CI: 66%; 81%), $p < 0,001$ w okresie obserwacji o medianie 13,3 miesiąca - CR: 33% - Mediana do wystąpienia odpowiedzi: 1 miesiąc (zakres: 0,5-8,8) - Mediana DOR: 10,7 miesiąca (95% CI: 9,0; 11,3) - Mediana PFS: 8,8 (95% CI: 5,6; 11,6) - Mediana OS: 19,4 (95% CI: 18,2; no.) - U 99% stwierdzono zdarzenia niepożądane w ≥ 3. stopniu nasilenia, przeważnie hematologiczne, a do najczęstszych należały: neutropenia (89%), niedokrwistość (60%) i trombocytopenia (52%) - Mediana czasu do ustąpienia zdarzeń hematologicznych w 3.-4. stopniu nasilenia wyniosła 2 miesiące - Zakażenia stwierdzono u 69% chorych, a leczenie przeciwdrobnoustrojowe wdrożono u 95% pacjentów	We wnioskach podano, że terapię CAR-T, w tym ide-cel, wykazują aktywność kliniczną u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i stanowią nowe opcje leczenia tego schorzenia.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kry- teria włączenia do niniej- szego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			- Zespół uwalniania cytokin w stopniu 1.-2. stwierdzono u 84% chorych, a w ≥ 3. stopniu u 5% pacjentów - Mediana dni do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 1 (95% CI: 1; 12), a mediana dni jego trwania: 5 (95% CI: 1; 63) - Neurotoksyczność w ≥ 3. stopniu nasilenia odnotowano u 3% chorych, podczas, gdy takie zdarzenie bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 18% pacjentów; mediana czasu do wystąpienia neurotoksyczności wyniosła 2 dni (zakres: 1-10), natomiast czasu jej trwania 3 dni (zakres: 1-26) - Ogółem 4 chorych (3%) zmarło z powodu AEs związanych z ide-cel, w tym: aspergilozy, krwotoku żołądkowo-jelitowego, zespołu uwalniania cytokin i zapalenia płuc wywołanego przez CMV	
Kazzi 2023 Celem opracowania jest scharakteryzowanie wyników poznawczych u pacjentów poddanych terapii CAR-T. <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u> : nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : PubMed, PsycINFO, SCOPUS, Embase, MEDLINE i CINAHL (data wyszukiwania: 20 luty 2023 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe. - Oceniana populacja: nie zdefiniowano - Oceniana interwencja: terapia CAR-T - Punkty końcowe: wyniki dotyczące funkcji poznawczych - Rodzaj badań: badania pierwotne; wykluczano próby, w których u uczestników zdiagnozowano	KarMMA (Delforge 2022)	Badanie KarMMA: Odnótowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę funkcji poznawczych od 2. do 9. miesiąca obserwacji. Poprawa ta nie utrzymała się w okresie 12-18 miesięcy.	Wykazano, że poszczególne analizowane próby dowiodły stabilizacji, poprawy lub pogorszenia funkcji poznawczych u chorych leczonych terapią CAR-T. Podano ogólnie, że większość deficytów poznawczych pojawia się w ciągu <2 tygodni po infuzji i konieczne są dalsze, kompleksowe badania w tym zakresie.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kry- teria włączenia do niniej- szego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	współistniejące zaburzenia neurolo- giczne ze znanymi objawami po- znowczymi, a także próby, których nie opublikowano w recenzowanych czasopismach <u>AMSTAR 2</u> : niska wiarygodność			
Midha 2023 Celem opracowania jest ocena naj- nowszych i ratunkowych terapii u pa- cjentów z nawrotowo-opornym szpi- czakiem plazmocytowym. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklaro- wali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: podano, że ba- danie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<u>Przegląd systematyczny</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed (nie wprowadzono ograniczeń czasow- ych). Dodatkowo przeszukano abs- trakty z EHA, ASH i ASCO Podano słowa kluczowe, ale nie spre- cyzowano kwerend wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. - Oceniana populacja: szpiczak pla- zmocytowy - Oceniana interwencja: terapie za- twierdzone we wspomnianym scho- rzeniu w ciągu ostatnich 5 lat bądź są w późnej fazie badań klinicznych - Punkty końcowe: nie zdefiniowano - Rodzaj badań: nie zdefiniowano <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiary- godność	<i>KarMMa (Munshi 2021)</i> i <i>KarMMa-3 (Rodriguez- Otero 2023)</i>	Badanie <i>KarMMa</i>: - Bez względu na stopień nasilenia: - Zespół uwalniania cytokin: 84% - Zakażenia: 69% - Biegunka: 35% - Hipokalemia: 35% - Zmęczenie: 34% - Zdarzenia neurotoksyczne: 18% - W ≥ 3. stopniu nasilenia: - Jakiegokolwiek: 99% - Neutropenia: 89% - Niedokrwistość: 60% - Trombocytopenia: 52% - Limfopenia: 27% - Zakażenia: 22% - Hipofosfatemia: 16% Badanie <i>KarMMa-3 (ide-cel vs SOC)</i>: - Bez względu na stopień nasilenia: - Zespół uwalniania cytokin: 88% vs 0% - Nudności: 45% vs 27% - Biegunka: 34% vs 24% - Zaparcia: 27% vs 7% - Hipokalemia: 31% vs 11% - Zdarzenia neurotoksyczne: 15% vs 0% - W ≥ 3. stopniu nasilenia: - Neutropenia: 76% vs 40% - Niedokrwistość: 51% vs 18% - Trombocytopenia: 42% vs 17%	Stwierdzono, że nowe tera- pie w leczeniu nawrotowo- opornego szpiczaka plazmo- cytowego są powiązane z szeregiem nowych toksycz- ności i konieczne jest zapo- znanie się przez klinicystów z profilami ich bezpieczeń- stwa przed wdrożeniem u pacjentów.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			○ Limfopenia: 28% vs 18% ○ Zakażenia: 29% vs 21% ○ Hipofosfatemia: 20% vs 2%	
Peery 2024 Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-BCMA CAR-T u pacjentów z nawrotowo-opornym szpiczakiem plazmocytowym. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: podano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<u>Przegląd systematyczny</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed (ramy wyszukiwania: 1966 do czerwca 2024 r.) Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne ASH i EHA. Podano słowa kluczowe, ale nie precyzowano kwerend wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. • Oceniana populacja: nawrotowo-oporny szpiczak plazmocytowy • Oceniana interwencja: terapii anty-BCMA CAR-T • Punkty końcowe: nie zdefiniowano • Rodzaj badań: prospektywne badania II i III fazy <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność	<i>KarMMA (Munshi 2021) i KarMMA-3 (Rodriguez-Otero 2023)</i>	Badanie KarMMA: • W okresie obserwacji o medianie 13,3 miesiąca co najmniej PR osiągnęło 73% chorych, w tym 33% CR lub lepszą • Wśród pacjentów z CR, u 79% stwierdzono brak MRD • ORR wyniosło 50% w podgrupie pacjentów otrzymujących 150×10⁶ komórek, 69% w podgrupie chorych otrzymujących 3000×10⁶ komórek oraz 81% w podgrupie chorych otrzymujących 450×10⁶ komórek • Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wyniosła 1 miesiąc, natomiast mediana do najlepszej odpowiedzi 2,8 miesiąca • Mediana PFS: 8,8 miesiąca • Mediana OS: 19,4 miesiąca • Zdarzenia niepożądane w ≥3. stopnia nasilenia: 99% • Do najczęstszych AEs bez względu na stopień ciężkości należały: neutropenia (91%), niedokrwistość (70%) i trombocytopenia (63%) • Neurotoksyczność: 18% • Zespół uwalniania cytokin: 84% • Neurotoksyczność w ≥3. stopnia nasilenia: 3% • Zespół uwalniania cytokin w ≥3. stopnia nasilenia: 5% • Mediana dni do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 1 (zakres: 1-12), a mediana dni jego trwania: 5 (zakres: 1-63)	Terapia anty-BCMA CAR-T stanowi istotny postęp w leczeniu nawrotowo-opornego szpiczaka plazmocyto- wego.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			- Mediana dni do wystąpienia neurotoksyczności wyniosła 2 (zakres: 1-10), a mediana dni jej trwania: 3 (zakres: 1-26) Badanie KarMMa-3: - Po medianie obserwacji wynoszącej 18,6 miesiąca mediana PFS wyniosła 13,3 miesiąca w grupie ide-cel i 4,4 miesiąca w grupie SOC, HR = 0,49 (95% CI: 0,38; 0,65), p < 0,001 (wynik ten było podobny w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne) - Mediana OS: no. - Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,9 miesiąca w grupie ide-cel i 2,1 miesiąca w grupie kontrolnej - W grupie ide-cel odnotowano większy odsetek chorych z ORR w porównaniu do grupy SOC, odpowiednio 71% vs 42%, OR = 3,47, p < 0,001 – mieli oni także dłuższy czas trwania tej odpowiedzi, odpowiednio 14,8 vs 9,7 miesiąca - CR: 39% w grupie ide-cel i 7% w grupie kontrolnej, a MRD- odpowiednio 20% vs 1% - Ogółem AEs były częstsze w grupie ide-cel w porównaniu do grupy kontrolnej, ale ich częstość była zbliżona do tej z próby KarMMa - Najczęstsze AEs: neutropenia (78%), niedokrwistość (66%) i zakażenia (54%) - Poważne zakażenia stwierdzono u 24% chorych z grupy ide-cel, doprowadziły one do zgonu 5% chorych - Zespół uwalniania cytokin: 88% - Zespół uwalniania cytokin w ≥ 3. stopnia nasilenia: 4%	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kry- teria włączenia do niniej- szego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			- Mediana czasu do wystąpienia zespołu uwalnia- nia cytokin wyniosła 1 dzień (zakres: 1-14) i me- diana czasu jego trwania 3,5 dnia (zakres: 1-51) - Neurotoksyczność odnotowano u 15% pacjen- tów w grupie ide-cel, a u 3% chorych wystąpiła w ≥ 3. stopniu nasilenia - Mediana czasu do wystąpienia neurotoksyczno- ści wyniosła 3 dni (zakres: 1-317) i mediana czasu jego trwania 2 dni (zakres: 1-37)	

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 16 stycznia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1723 trafień: 367 w Pubmed, 1299 w Embase i 57 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 357 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1366 pozycji, spośród których 1304 wykluczono na tym etapie – 29 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 657 było doniesieniami konferencyjnymi, a 385 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 150 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 76 oceniało niewłaściwą interwencję, a 5 nieprawidłową populację. W 2 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 62 publikacje, spośród których 27 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 13 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, a w 5 nieodpowiedni komparator, natomiast w 2 była oceniana nieodpowiednia populacja. W 7 nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych bezpośrednio dla ocenianej interwencji. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do raportu.

W ramach analizy doniesień konferencyjnych zidentyfikowano i włączono 16 abstraktów prezentujących dodatkowe wyniki.

Do raportu włączono również wyniki nieopublikowanej analizy skorygowanej MAIC dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny.

Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

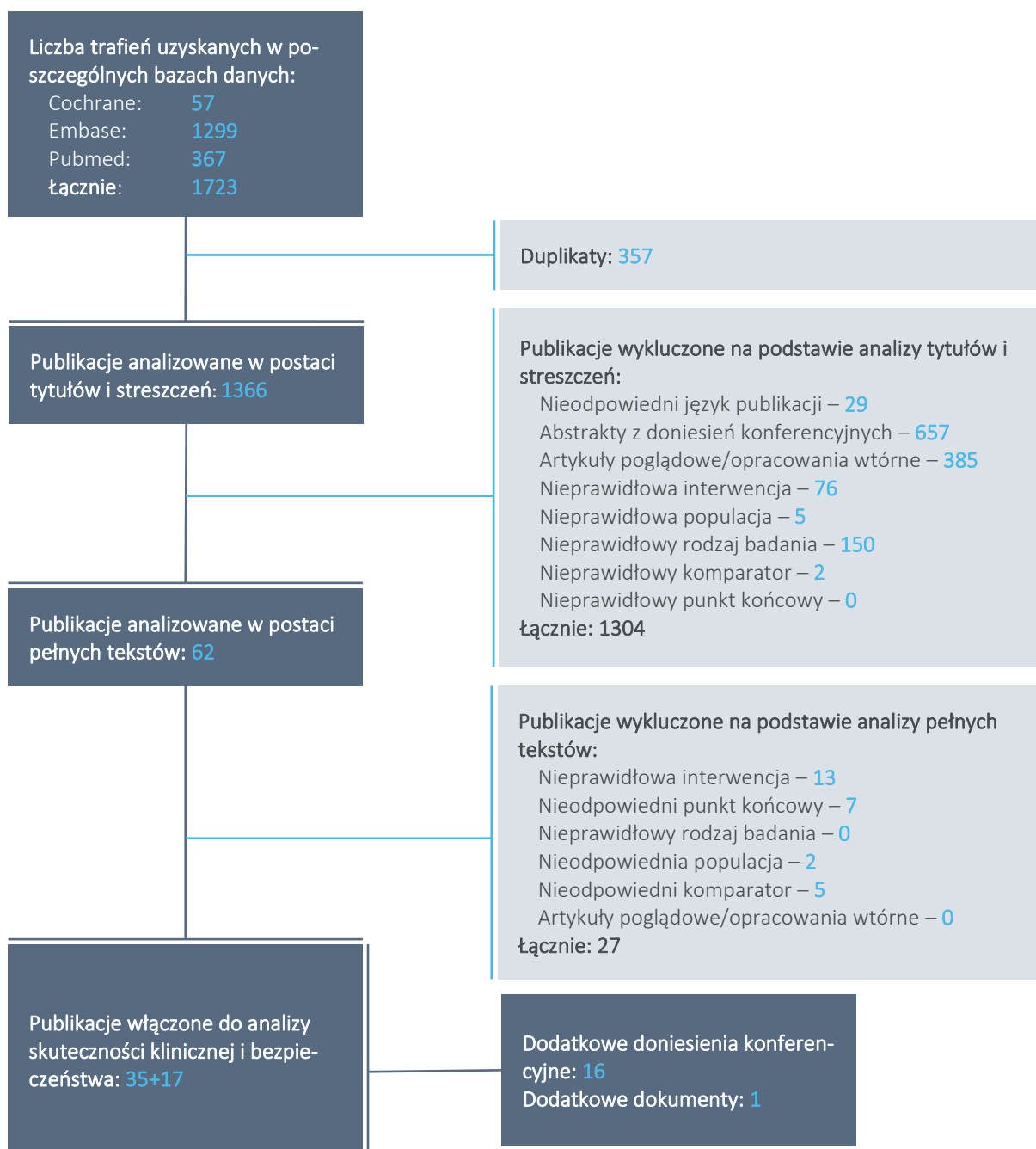
Do raportu włączono 35 publikacji (oraz 17 doniesień konferencyjnych i materiałów niepublikowanych) zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- I. Idekabtagen wikleucl vs SoC – badanie RCT *KarMMa-3* [NCT03651128]: publikacje *Rodríguez-Otero 2023*, *Ailawadhi 2024*, *Delforge 2024*, doniesienia konferencyjne *Baz 2023*, *Delforge 2023b*, *Delforge 2023c*, *Einsele 2024*, *Rodríguez Otero 2023a*, *Rodríguez Otero 2023b*, *Scheid 2024a*;
- II. Idekabtagen wikleucl – badanie kliniczne jednoramienne II fazy *KarMMa* [NCT03361748]: publikacje *Munshi 2021*, *Delforge 2022*, *Shah 2022*, *Delforge 2023*, doniesienia konferencyjne

Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a;

- III. Idekabtagen wikleucel – badanie kliniczne jednoramienne I fazy *CRB-401* [NCT02658929]: publikacje *Raje 2019, Lin 2023;*
- IV. Idekabtagen wikleucel vs SoC – skorygowane porównania pośrednie (analizy MAIC, ML-NMR): publikacje *Jagannath 2021, Shah 2022a, Maciel 2024*
- V. Idekabtagen wikleucel vs teklistamab – skorygowane porównanie pośrednie MAIC – nieopublikowane wyniki dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny [REDACTED];
- VI. Idekabtagen wikleucel vs teklistamab – badanie RWE: doniesienie konferencyjne *Song 2024;*
- VII. Idekabtagen wikleucel – badania RWE: publikacje *Akhtar 2024a, Caillot 2024, Dima 2024, Ferment 2024, Ferreri 2023, Fischer 2024, Frenking 2024, Gagelmann 2024, Gong 2024, Hansen 2023, Hashmi 2024, Kalariya 2024, Karschnia 2023, Khouri 2024, Kirchberg 2024, Lee 2023, Logue 2022, Oswald 2023, Richardson 2025, Sanoyan 2023, Sidana 2024, Wesson 2024, Zanwar 2024.*

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 16 stycznia 2025 roku.

5 Idekabtagen wikleucel vs leczenie standardowe – badanie z randomizacją *KarMMa-3*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *KarMMa-3* [NCT03651128] to międzynarodowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy mające na celu porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa idekabtagenu wikleucel (ide-cel) w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia (SOC) u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM), którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 2 schematy leczenia MM (do maksymalnie 4), w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Badanie było prowadzone w 49 ośrodkach w 12 krajach. Finansowanie badania pochodziło z firm 2seventy bio (dawniej bluebird bio) i Celgene, spółka Bristol-Myers Squibb.

Głównym celem badania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ide-cel w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia (DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd, według uznania badacza, na podstawie indywidualnego stanu pacjenta i wcześniejszej historii leczenia), ocenianej na podstawie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy. Drugorzędnymi celami było ocena bezpieczeństwa stosowania ide-cel w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia oraz ocena dodatkowych parametrów skuteczności, takich jak odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) i całkowity czas przeżycia (OS), a także ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL).

Szczegóły dotyczące metodyki badania *KarMMa-3* zawiera poniższa tabela.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *KarMMa-3*; ide-cel vs SOC.

Badanie	<i>KarMMa-3</i>
Oznaczenie	NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> ide-cel nad standardowym schematem (SOC)
Klasyfikacja AOTMiT/	IIA
punktacja Jadad	3 (R2;B0;W1)
Okres obserwacji	• DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) dla analizy interim PFS (<i>Rodriguez-Otero 2023</i>) • DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) dla analizy końcowej PFS (<i>Ailawadhi 2024</i>)
Ocena mocy badania	Tak; Wielkość próby oszacowano 381 pacjentów poddanych randomizacji w stosunku 2:1 do grup ide-cel i SOC, przy założeniu mediany PFS 14 i 9 miesięcy odpowiednio w grupach, dwóch analizach <i>interim</i> , wymagane jest 247 zdarzeń PFS dla końcowej analizy, przy mocy statystycznej

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Badanie	KarMMa-3
	około 90% i dwustronnym poziomem istotności 0,05. Zakładając, że wskaźnik zdarzeń wyniesie 65%, losowo zostanie przydzielonych 381 osób.
Typ analiz	- Analiza ITT – główna analiza; wszyscy chorzy poddani randomizacji. - Analiza mITT – pacjenci z populacji ITT, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania - Populacja możliwa do oceny skuteczności (EE, <i>Efficacy Evaluable</i>), będzie obejmować wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania i przeszli ocenę skuteczności na początku badania i co najmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu badania. Populacja EE zostanie wykorzystana do wybranej analizy skuteczności, w tym do głównego punktu końcowego skuteczności (PFS), kluczowych drugorzędnych punktów końcowych i innych drugorzędnych punktów końcowych o znaczeniu klinicznym. - Analiza bezpieczeństwa – w populacji leczonej, czyli pacjentów, którzy otrzymali leczenie (ide-cel lub w ramieniu SOC: DPd, DVd, IRd, EloPd, Kd)
Liczebność grup	- Populacja ITT: ide-cel N=254, SOC N=132 - Populacja leczona: ide-cel N=225, SOC N=126 - Populacja bezpieczeństwa: ide-cel N=250, SOC N=126
Liczba ośrodków	49 w 12 krajach
Sponsor	2seventy bio (dawniej bluebird bio) i Celgene, spółka Bristol-Myers Squibb

W ramieniu ide-cel schemat leczenia składał się z następujących etapów:

- Leukafereza:** Pierwszym etapem leczenia jest leukafereza, czyli pobranie od pacjenta komórek krwi obwodowej zawierających limfocyty T.
 - W badaniu *KarMMa-3* 249 z 254 pacjentów w grupie ide-cel poddano leukaferezie.
- Leczenie pomostowe (opcjonalnie):** W niektórych przypadkach, pacjenci mogą otrzymać leczenie pomostowe przed chemioterapią limfodeplecyjną.
 - W badaniu *KarMMa-3* 213 z 254 pacjentów w grupie ide-cel otrzymało leczenie pomostowe.
- Chemioterapia limfodeplecyjna:** Kolejnym etapem jest chemioterapia limfodeplecyjna, której celem jest zmniejszenie liczby limfocytów T w organizmie pacjenta, co ułatwia przyjęcie komórek CAR-T.
 - Chemioterapia rozpoczyna się 5 dni przed infuzją ide-cel.
- Wlew ide-cel:** Po chemioterapii limfodeplecyjnej pacjent otrzymuje pojedynczą infuzję ide-cel.
 - Dawka ide-cel wynosi 445×10^6 komórek CAR-T.
 - Wlew podaje się w dniu 1.
 - Pacjent musi otrzymać infuzję nie później niż 7 dni od planowanego dnia wlewu.
 - Protokół dopuszcza opóźnienia w infuzji ide-cel. Jeśli wlew nie może odbyć się do 8. dnia, pacjent musi odczekać 4 tygodnie, aby otrzymać drugą chemioterapię limfodeplecyjną przed wlewem ide-cel.
 - W badaniu *KarMMa-3* 225 z 254 pacjentów w grupie ide-cel otrzymało infuzję ide-cel.

- Obserwacja: Po wlewie ide-cel pacjent jest monitorowany pod kątem odpowiedzi na leczenie i działań niepożądanych.
 - o W badaniu *KarMMa-3* ocena odpowiedzi na leczenie odbywała się w 1. dniu każdego miesiąca przez pierwsze 24 miesiące, a następnie co 3 miesiące aż do progresji choroby lub wycofania zgody.

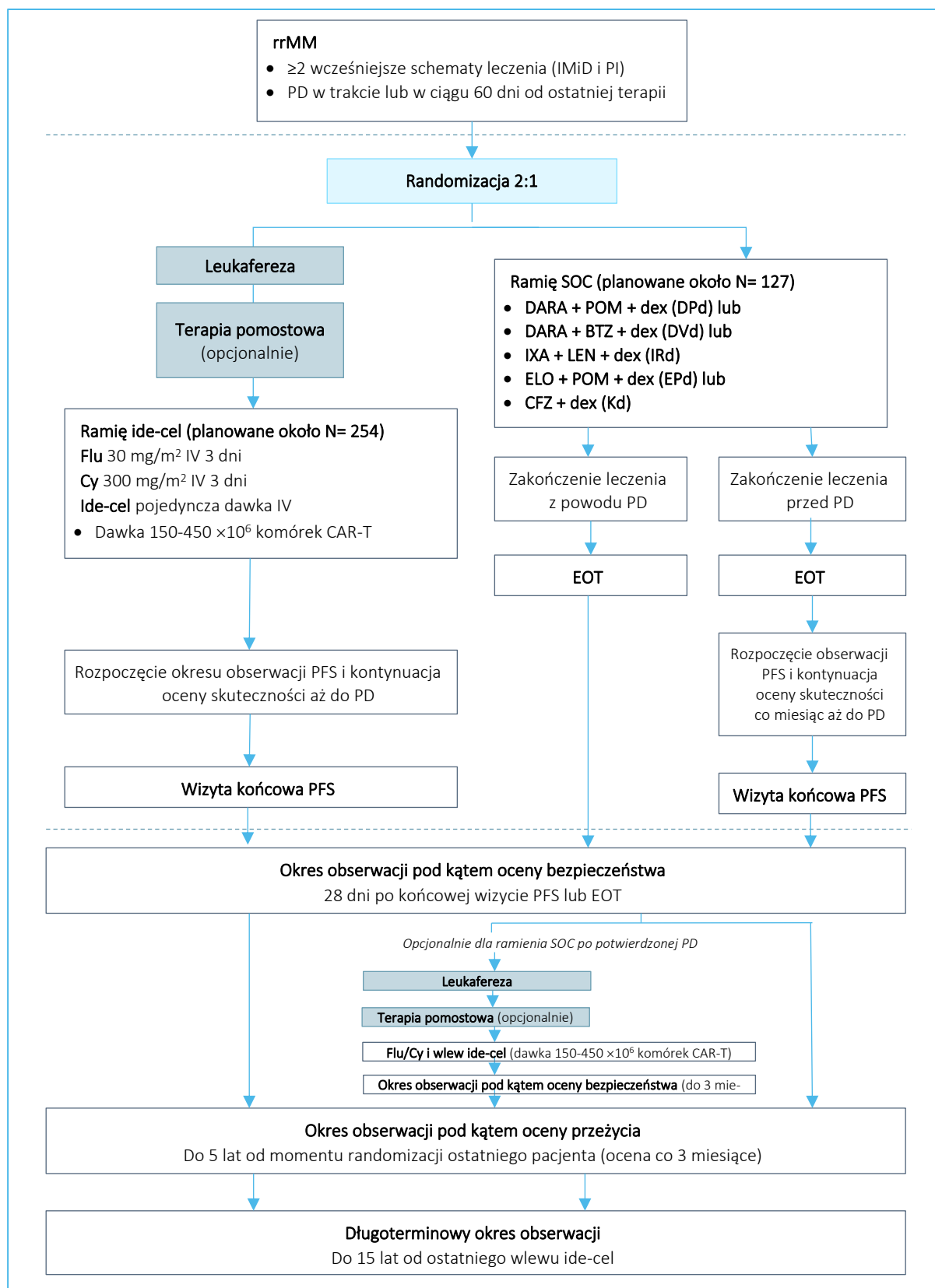
Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania, ale nie otrzymali wlewu ide-cel, byli obserwowani przez 28 dni od ostatniej procedury badawczej (leukaferesa, chemioterapia limfodeplecyjna lub leczenie pomocowe) pod kątem bezpieczeństwa.

Przed wlewem ide-cel w ośrodku musi być dostępny tocilizumab, lek stosowany w leczeniu zespołu uwalniania cytokin (CRS), potencjalnego działania niepożądanego terapii CAR-T.

Natomiast **w grupie SOC** jeden z pięciu standardowych schematów został wybrany przed randomizacją dla każdego pacjenta przez badacza: daratumumab, pomalidomid i deksametazon (DPd); daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVd); iksazomib, lenalidomid i deksametazon (IRd); karfilzomib i deksametazon (Kd); lub elotuzumab, pomalidomid i deksametazon (EloPd).

W badaniu zaplanowano również długoterminową obserwację: po zakończeniu okresu obserwacji (lub po przedwczesnym przerwaniu udziału w badaniu) wszyscy pacjenci, którzy otrzymali wlew ide-cel zostaną włączeni do oddzielnego, długoterminowego badania obserwacyjnego przeżycia. Pacjenci będą monitorowani przez okres do 15 lat od daty infuzji ide-cel.

Schemat etapów badania zaprezentowano na poniższym wykresie.

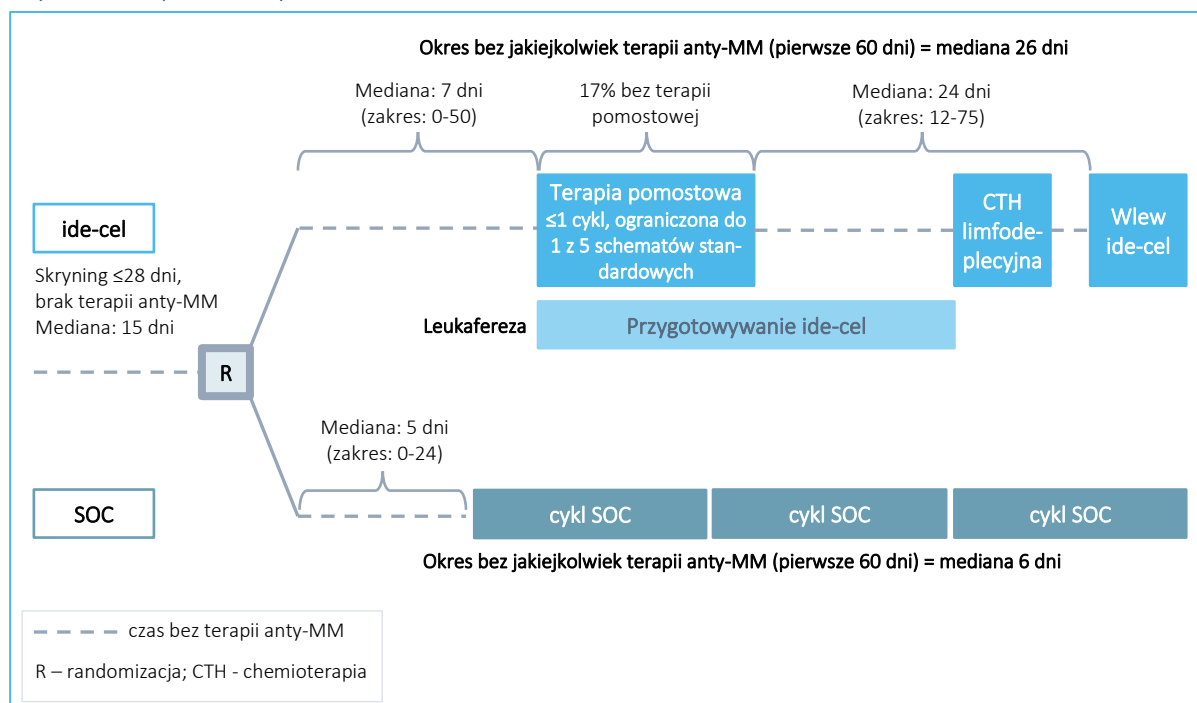
Wykres 2. Schemat badania *KarMMa-3*.

BTZ – bortezomib; CFZ – karfilzomib; Cy – cyklofosamid; DARA – daratumumab; dex – deksametazon; ELO – elotuzumab; EOT – zakończenie leczenia; Flu – fludarabina; IMiD – związek immunomodulujący; IV – dożylnie; IXA – iksazomib; LEN – lenalidomid; PD – progresja choroby;

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; PI – inhibitor proteasomu; POM – pomalidomid; rrMM – oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy.

Po przeprowadzeniu randomizacji i przydzieleniu chorych do jednej z dwóch grup w grupie ide-cel w ciągu 7 dni kalendarzowych powinna zostać wykonana leukaferesa. Mediana czasu od randomizacji do leukaferesy wyniosła 7 dni (zakres: 0-50). Następnie chorzy otrzymują w razie konieczności terapię pomostową lub wlew ide-cel (po przygotowaniu komórek CAR-T). Mediana czasu od leukaferesy do wlewu ide-cel wyniosła 49,0 dni (zakres: 34,0-117,0). Czas od randomizacji do wlewu ide-cel był zmienny – zależy od kilku czynników, takich jak przygotowania ide-cel, ewentualnego leczenia pomostowego i potencjalnych opóźnień podania. Natomiast w grupie SOC po randomizacji leczenie powinno zostać rozpoczęte w ciągu 7 dni kalendarzowych. Mediana czasu od randomizacji do rozpoczęcia leczenia wyniosła 5 dni (zakres: 0-24). Czas od randomizacji do podania leczenia w grupie SOC był krótszy niż w grupie ide-cel. Wymagania protokołu dotyczące minimalnego 14-dniowego okresu wypłukiwania przed chemioterapią limfodeplecyjną spowodowały, że okres bez jakiegokolwiek terapii przeciwszpiczakowej (w ciągu pierwszych 60 dni badania) był dłuższy w grupie ide-cel (mediana 26 dni) niż w grupie SOC (mediana 6 dni), co mogło przekładać się na uzyskiwane wyniki. Na poniższym wykresie przedstawiono schemat zaplanowanego czasu trwania leczenia w badaniu *KarMMA-3*.

Wykres 3. Zaplanowany czas trwania leczenia w badaniu *KarMMA-3*.



W momencie przeprowadzania wyszukiwania systematycznego dla badania *KarMMA-3* dostępne były główne wyniki z dwóch dat odcięcia danych – 18.04.2022 dla okresu obserwacji o medianie 18,6 miesięcy z wynikami drugiej analizy *interim* dla PFS, oraz 28.04.2023 dla okresu obserwacji o medianie 30,9

miesiący prezentującego wyniki analizy końcowej PFS oraz analizy *interim* OS. w poniższej tabeli podano informacje o wykorzystanych w raporcie źródłach danych.

Tabela 9. Źródła danych prezentujące wyniki badania *KarMMa-3*.

Źródło	DCO	Okres obserwacji	Dane
<i>Rodriguez-Otero 2023</i>	18.04.2022	Mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4)	Główna publikacja; druga analiza <i>interim</i> dla PFS, ocena odpowiedzi, bezpieczeństwo
	01.03.2022		Analiza farmakokinetyki
<i>Delforge 2024</i>			Analiza HRQoL
<i>Rodríguez Otero 2023b</i> , doniesienie konferencyjne	18.04.2022	Mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4)	Dodatkowa analiza PROs – ocena własna pacjentów dotycząca stosowanego leczenia (zalety i wady terapii)
<i>Scheid 2024a</i> , doniesienie konferencyjne			Dodatkowa analiza w populacji mITT
<i>Baz 2023</i> , doniesienie konferencyjne	03.10.2022	Mediana 24,1 mies. (zakres: 5,9-41,0)	Doniesienie konferencyjne – dodatkowa analiza bezpieczeństwa: analiza częstości cytopenii i zakażeń
<i>Ailawadhi 2024</i>			Uaktualniona analiza; analiza końcowa dla PFS; ocena odpowiedzi, analiza <i>interim</i> dla OS, bezpieczeństwo
<i>Delforge 2023b</i> , doniesienie konferencyjne			Uaktualniona analiza HRQoL (porównanie zmian w okresie do 25 miesięcy)
<i>Delforge 2023c</i> , doniesienie konferencyjne	28.04.2023	Mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8)	Uaktualniona analiza HRQoL w podgrupie chorych, którzy otrzymali przynajmniej 3 wcześniejsze linie terapii przeciwszpczakowej (porównanie zmian w okresie do 28 miesięcy)
<i>Rodríguez Otero 2023a</i> , doniesienie konferencyjne			Dodatkowe wyniki: mediana TTNT, EFS
<i>Einsele 2024</i> , doniesienie konferencyjne	bd.	bd.	Dodatkowa analiza w podgrupie chorych, którzy otrzymali terapię pomostową

Badanie *KarMMa-3*, ze względu na brak zaślepienia interwencji, uzyskało 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad. W badaniu przeprowadzono komputerową randomizację za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT), z uwzględnieniem stratyfikacji wg kluczowych czynników prognostycznych w postaci wieku (<65 vs ≥65 lat), liczby wcześniejszych schematów leczenia (2 vs 3 lub 4), profilu cytogenetycznego wysokiego ryzyka (obecny vs nieobecny). Stratyfikacja wg tych czynników zapewniła zrównoważony rozkład pacjentów o podobnych cechach w obu grupach leczenia, zwiększając wiarygodność wyników. W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji względem pacjentów i lekarzy prowadzących – brak zaślepienia wynikał z natury interwencji, wlewu ide-cel, którego nie dało się ukryć przed pacjentem ani lekarzem. Jednak przetwarzanie danych i ocena odpowiedzi na leczenie były wykonywane w sposób zaślepiony przed zablokowaniem bazy danych w celu przeprowadzenia analizy

głównej. Personel zespołu badawczego, taki jak statystycy i programiści statystyczni, a także członkowie IRC zaangażowani w przetwarzanie danych i ocenę odpowiedzi na leczenie, nie byli świadomi stosowanej interwencji. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis procesu randomizacji oraz zaślepienia.

Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *KarMMa-3*.

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>KarMMa-3</i>	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja do grup ide-cel i SOC w stosunku 2:1; za pomocą IRT; Czynniki stratyfikacji: ▪ Wiek: <65 vs ≥65 lat ▪ Liczba wcześniejszych schematów przeciwszpicażowych: 2 vs 3 lub 4 schematy ▪ Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka; t(4;14) lub t(14;16) lub del 17p: obecność tych znanych (na podstawie wyników badań wyjściowych lub w wywiadzie) vs brak lub nieznan status	Zaślepienie: brak; Badanie będzie randomizowanym badaniem otwartym (bez utrzymywania zaślepienia stosowanej interwencji względem pacjentów i lekarzy prowadzących). Jednak przetwarzanie danych i ocena odpowiedzi na leczenie będą wykonywane w sposób zaślepiiony przed zablokowaniem bazy danych w celu przeprowadzenia analizy głównej. Badacze prowadzący leczenie i pacjenci będą świadomi przydziału leczenia. Zespół kliniczny sponsora nie będzie świadomy przydziału leczenia podczas przeglądania danych. Personel zespołu badawczego, taki jak statystycy i programiści statystyczni, a także członkowie IRC zaangażowani w przetwarzanie danych i ocenę odpowiedzi na leczenie, nie będą świadomi stosowanej interwencji. Wyznaczono jednego programistę statystycznego, który wykona niezaślepiiony transfer danych.	Tak

W badaniu *KarMMa-3* zastosowano hierarchiczną strategię testowania (nazywaną również metodą sekwencji stałej) w celu kontroli błędu I rodzaju dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędnych punktów końcowych. Punkty końcowe analizowano w ustalonej kolejności, zaczynając od pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Jeśli odrzucono hipotezę zerową dla PFS (co oznaczało, że ide-cel okazał się skuteczniejszy od standardowych schematów leczenia pod względem wydłużania PFS), testowano hipotezę dla odpowiedzi obiektywnej (ORR), a następnie dla całkowitego czasu przeżycia (OS). Poziomy istotności dla ORR i OS ustalono na podstawie korelacji statystyk testowych w odpowiednich analizach pośrednich (*interim*) i końcowych (granica Haybittle-Peto). Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe podsumowano w momencie, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) był dodatni.

Główna analiza badania była zaplanowana, gdy zostanie osiągniętych około 247 zdarzeń PFS (wymaganych do końcowej analizy PFS), chyba że granica wyższości dla PFS zostanie przekroczona podczas drugiej analizy *interim* PFS (przy około 165 zdarzeniach). Ponadto końcowa analiza dla OS zostanie przeprowadzona, gdy zostanie osiągniętych około 220 zdarzeń OS po tym, jak dla PFS zostanie wykazana istotna statystycznie korzyść i jeśli granica wyższości dla OS nie zostanie przekroczona wcześniej podczas analizy *interim* OS.

W badaniu zdefiniowano kilka populacji pacjentów:

- Populacja ITT: obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grup w wyniku randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali przypisane leczenie.
- Populacja leczona: obejmowała wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy w grupie ide-cel: mieli wykonaną leukaferezę, otrzymali leczenie pomostowe (w razie konieczności), otrzymali chemioterapię limfodeplecyjną, a następnie wlew ide-cel, lub w grupie SOC: otrzymali dowolną dawkę daratumumabu, pomalidomidu, lenalidomidu, bortezomibu, iksazomibu, karfilzomibu, elotuzumabu lub deksametazonu (zgodnie z przydzielonym schematem leczenia).
- Populacja bezpieczeństwa: obejmowała wszystkich pacjentów z populacji leczonej, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie badane.

Spośród 254 pacjentów przydzielonych losowo do grupy ide-cel, 225 otrzymało wlew ide-cel (populacja leczona); 29 (11%) nie otrzymało ide-cel i na początku badania wykazywało cechy choroby wysokiego ryzyka. Spośród tych 29 pacjentów, 5 nie przeszło leukaferazy (2 wycofało zgodę, 2 miało AE, 1 nie spełniał kryteriów leczenia), a 24 przeszło leukaferazę, ale przerwało leczenie przed infuzją ide-cel (wycofało zgodę). Wskaźniki rezygnacji pomiędzy leukaferazą a infuzją ide-cel były wyższe u pacjentów z większą liczbą wcześniejszych kursów terapii (4: 12,7%; 3: 10,5%; 2: 5,3%). W populacji leczonej 192 (85%) pacjentów otrzymało terapię pomostową. W momencie odcięcia danych (28 kwietnia 2023 r.) 136 pacjentów w ramieniu ide-cel nadal brało udział w badaniu.

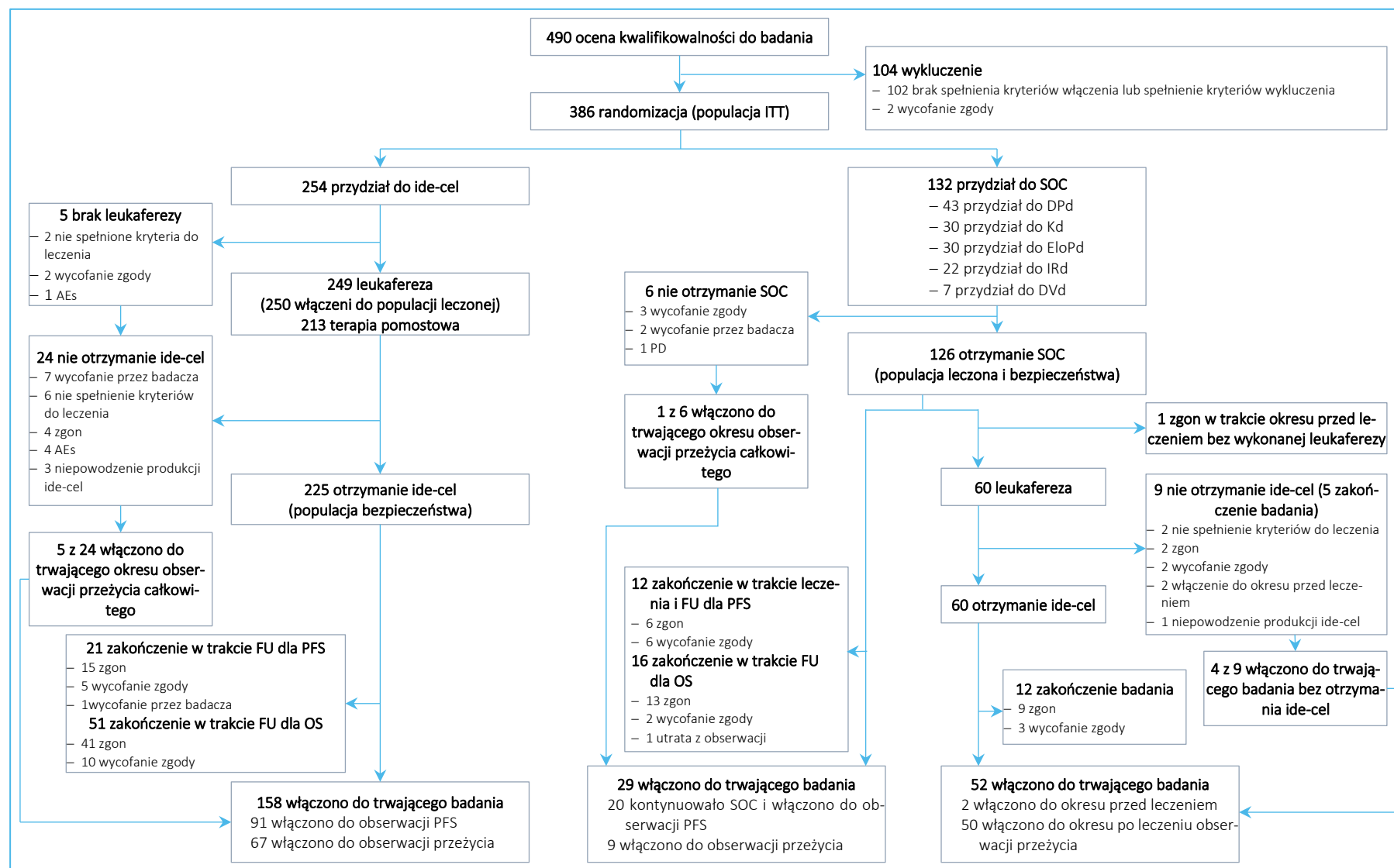
Spośród 132 pacjentów przydzielonych losowo do grupy SOC, 126 otrzymało ≥ 1 dawkę przypisanego schematu (populacja leczona); 6 (4,5%) nie otrzymało leczenia w ramach badania. Spośród tych 126 pacjentów, w momencie odcięcia danych 7 było w trakcie leczenia SOC i było w okresie obserwacji PFS, 3 było w okresie obserwacji przeżycia; 32 pacjentów przerwało udział w badaniu. Spośród pacjentów przydzielonych losowo do SOC, 84 doświadczyło potwierdzonej przez IRC progresji choroby i kwalifikowało się do przejścia na ide-cel; spośród nich 2 pacjentów przerwało udział w badaniu w okresie przed leczeniem, a 82 (98%) przeszło leukaferazę w przygotowaniu do ide-cel, przy czym 8 nie otrzymało ide-cel po leukaferazie. Spośród 132 pacjentów przydzielonych losowo do grupy SOC, w momencie odcięcia danych (28 kwietnia 2023 r.) 74 (56%) zmieniło leczenie i otrzymywało ide-cel; 52 nadal brało udział w badaniu, a 24 przerwało je.

Szczegółowy przepływ chorych w badaniu KarMMa-3 przedstawiono na poniższych wykresach, kolejno na pierwszym z nich zaprezentowano dane w momencie pierwszego odcięcia (18.04.2022), a na kolejnym w momencie drugiego odcięcia (28.04.2023).

Wykres 4. Schemat badania *KarMMa-3* (DCO 18.04.2022, druga analiza *interim* dla PFS; publikacja *Rodriguez-Otero 2023*).

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

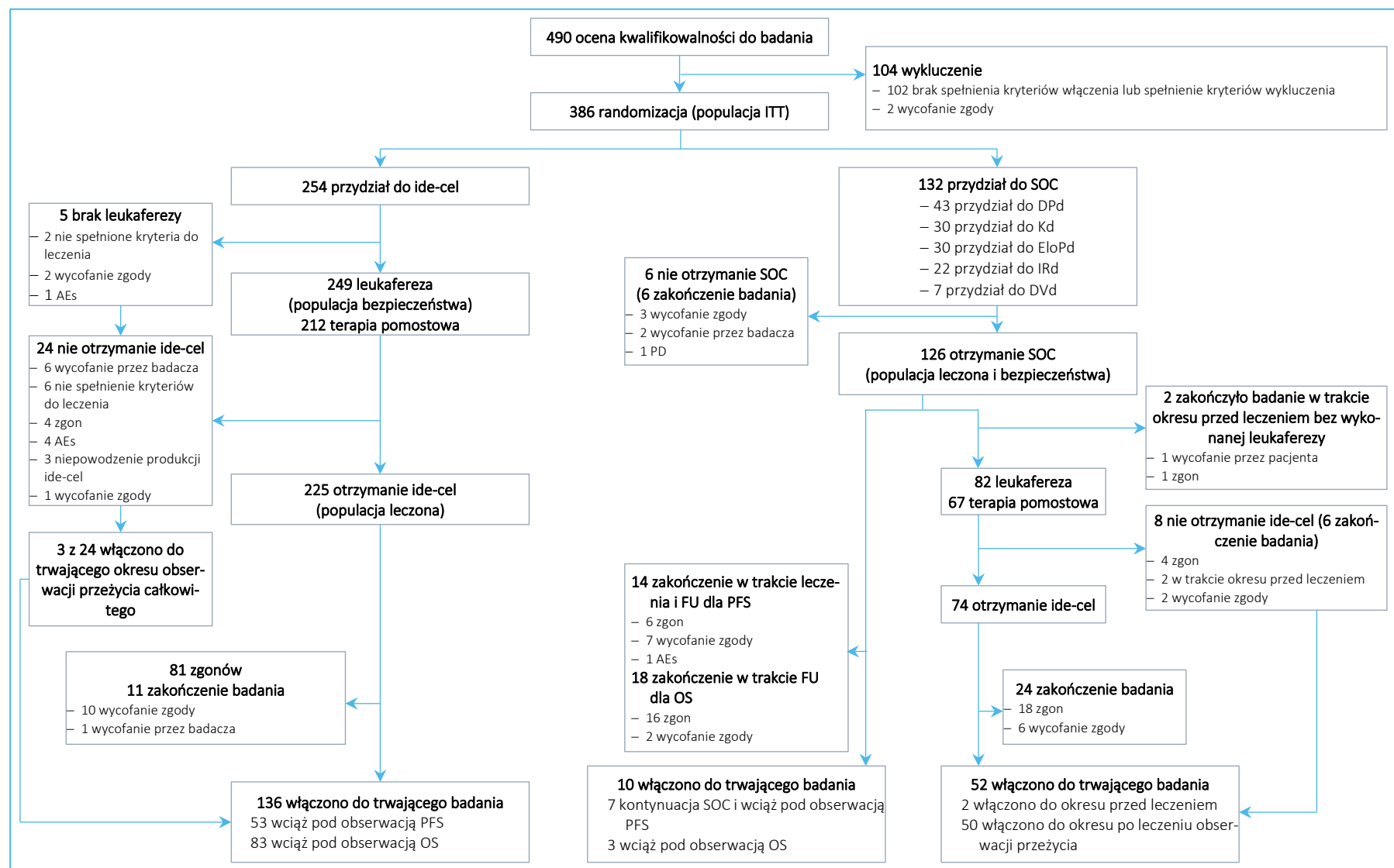
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia



Wykres 5. Schemat badania *KarMMa-3* (DCO 28.04.2023, analiza końcowa dla PFS; publikacja *Ailawadhi 2024*).

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia



Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *KarMMa-3* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *KarMMa-3* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Odpowiedź obiektywna (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Proces randomizacji w badaniu *KarMMa-3* przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację 2:1 do grup ide-cel i SOC z użyciem programu komputerowego i wprowadzono stratyfikację wg kluczowych czynników prognostycznych w postaci wieku (<65 vs ≥65 lat), liczby wcześniejszych schematów leczenia (2 vs 3 lub 4), profilu cytogenetycznego wysokiego ryzyka (obecny vs nieobecny). Chorych włączono do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego, a charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między grupami. W związku z tym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie.

Nie stwierdzono również odstępstw od zaplanowanej interwencji i nieprawidłowości wynikających z możliwości braku danych dla analizowanych punktów końcowych – ogółem, nie stwierdzono omyłkowych podań planowanych interwencji, skuteczność kliniczną analizowano w populacji ITT (wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, według przydzielonej grupy), natomiast analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji obejmującej większość pacjentów z populacji ITT (250/254, 98,4% w grupie ide-cel oraz 126/132, 95,5% w grupie SOC). Zastosowanie hierarchicznej strategii testowania pozwoliło na kontrolę ogólnego błędu typu I. Dalsze stwierdzenie istotności statystycznej nie było akceptowane po przerwaniu sekwencji testowania (tj. gdy nie można było odrzucić kolejnej hipotezy).

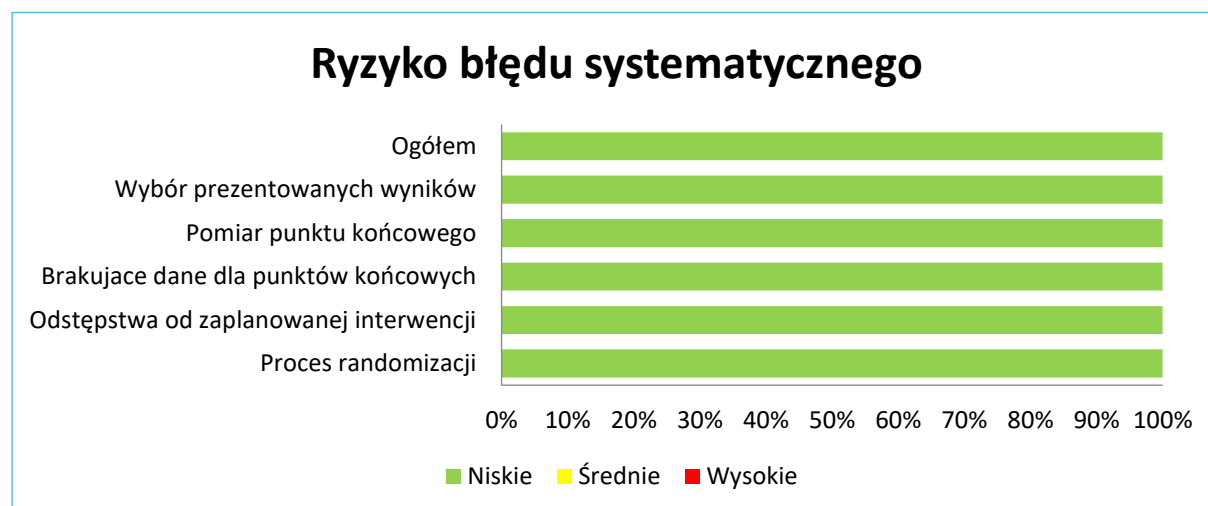
Podobnie, nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w wyniku sposobu pomiaru punktu końcowego czy wyboru prezentowanych wyników – ogólnie, główne punkty końcowe oparte na ocenie odpowiedzi były oceniane przez niezależną komisję, natomiast ocena przeżycia obejmowała obiektywne zdarzenie (wystąpienie zgonu). W przypadku oceny bezpieczeństwa brak zaślepienia mógł co prawda w pewien sposób wpływać na ocenę, szczególnie w przypadku samodzielnego raportowania zdarzeń przez pacjenta, jednak większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter obiektywny (np. cytopenie stwierdzane na podstawie wyniku badania laboratoryjnego). Mimo że badanie *KarMMa-3* nie było badaniem zaślepionym w odniesieniu do pacjentów i lekarzy prowadzących badanie, zastosowano zaślepienie w procesie przetwarzania danych i oceny odpowiedzi na leczenie. To podejście pozwoliło na zminimalizowanie ryzyka błędu systematycznego i zwiększenie obiektywności i wiarygodności wyników badania. Uznano więc ryzyko błędu systematycznego wynikające z oceny i raportowania punktów końcowych za niskie.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w badaniu *KarMMa-3* uznano za niskie.

Wyniki oceny RoB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach .



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *KarMMa-3* włączano dorosłych chorych na nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego (rrMM) z chorobą mierzalną, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej 2 schematy leczenia MM (do maksymalnie 4), w tym daratumumab, lek immunomodulujący, oraz inhibitor proteasomu przez co najmniej dwa kolejne cykle, z przynajmniej minimalną odpowiedzią na jedną poprzedni schemat leczenia. Chorzy musieli mieć stwierdzoną oporność na ostatni schemat leczenia, czyli byli to chorzy u których udokumentowano progresję choroby w ciągu 60 dni po zakończeniu (ostatniej dawce) ostatniej terapii. ,

Włączano osoby w ogólnie dobrym stanie sprawności, ocenionym na 0 lub 1 w skali ECOG, z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) wynoszącą $\geq 45\%$. Chorzy musieli charakteryzować się dobrą czynnością wątroby, szpiku kostnego i narządów wewnętrznych, zdefiniowanymi za pomocą określonych wartości parametrów laboratoryjnych (szczegółowo przedstawiono w poniższej tabeli).

U Chorych musiały ustąpić wszelkie niehematologiczne toksyczności spowodowane wcześniejszym leczeniem do nasilenia 1 stopnia lub wartości wyjściowej, z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej stopnia 2.

Ponadto, z uwagi na planowane schematy w ramieniu kontrolnym, zaznaczono, że do badania należy włączyć wyłącznie osoby, które według oceny badacza byłyby brane pod uwagę w przypadku któregośkolwiek z 5 proponowanych standardowych schematów leczenia (DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd).

Ze względu na sposób podawania ide-cel, włączani chorzy musieli mieć odpowiedni dostęp naczyniowy dla leukaferazy.

Z udziału w badaniu wykluczano chorych z niewydzielniczym szpiczakiem plazmocytoowym oraz chorych z zaangażowaniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w szpiczaka.

Włączani chorzy nie mogli mieć alergii ani przeciwwskazań do stosowania leków wchodzących w skład schematów terapii stosowanych w ramach badania, dotyczyły to również któregośkolwiek ze składników leków. Do badania nie włączano chorych po allo-HSCT, leczeniu dowolnym lekiem opartym na terapii genowej lub eksperymentalnej terapii komórkowej z powodu raka, a także terapii ukierunkowanej na BCMA. Z udziału w badaniu dyskwalifikowało również stosowanie określonych terapii w okresie bezpośrednio poprzedzającym randomizację: auto-HSCT (12 tygodni), lek będący w fazie badań (28 dni), plazmaferaza, duży zabieg chirurgiczny, radioterapia (inna niż miejscowa w przypadku zmian kostnych

związanych ze szpiczakiem) lub jakakolwiek systemowa terapia lekami przeciwszpiczakowymi w okresie (14 dni). Wykluczano również pacjentów aktualnie leczonych przewlekłymi lekami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyną lub steroidami ogólnoustrojowymi w dowolnej dawce). Dozwolone są przerywane miejscowe, wziewne lub donosowe kortykosteroidy.

Do badania nie włączano kobiet w ciąży i karmiących piersią. Jednocześnie kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego oraz, podobnie jak mężczyźni aktywni seksualnie, musieli zobowiązać się do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia w ramach badania oraz przez określony czas po jego zakończeniu. Dodatkowo mężczyźni nie mogli oddawać nasienia w trakcie leczenia i przez określony czas po jego zakończeniu.

Chorzy musieli wyrazić świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu.

Szczegółowe kryteria selekcji do badania *KarMMa-3* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *KarMMa-3*.

<i>KarMMa-3</i>	
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą	- Udokumentowana diagnoza rrMM i choroba mierzalna, zdef. jako: - Białko M (elektroforeza białek surowicy [sPEP] lub elektroforeza białek moczu [uPEP]): sPEP $\geq 0,5$ g/dl lub uPEP ≥ 200 mg/24 godziny i/lub - MM łańcucha lekkiego bez mierzalnej choroby w surowicy lub moczu: wolny łańcuch lekki immunoglobuliny w surowicy ≥ 10 mg/dl (100 mg/l) i nieprawidłowy stosunek wolnego łańcucha lekkiego kappa lambda immunoglobuliny w surowicy
Wcześniejsze leczenie i odpowiedź	≥ 2 do max 4 wcześniejsze schematy leczenia MM (indukcja z lub bez przeszczepu szpiku kostnego z lub bez terapii podtrzymującej jest uważana za jeden schemat)
	Wcześniejsze leczenie daratumumabem, inhibitorem proteasomu i schematem zawierającym związek immunomodulujący przez ≥ 2 kolejne cykle
	Oporność na ostatni schemat leczenia. Oporność jest definiowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni (mierzonych od ostatniej dawki dowolnego leku w ramach schematu) od zakończenia leczenia ostatnim schematem przeciwszpiczakowym przed włączeniem do badania
	Przynajmniej minimalna odpowiedź na ≥ 1 wcześniejszą terapię
	Ustąpienie wszelkich toksyczności niehematologicznych spowodowanych wcześniejszym leczeniem do nasilenia 1 stopnia lub wartości wyjściowej, z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej stopnia 2
Kryteria demographiczne	Do badania należy włączyć wyłącznie osoby, które według oceny badacza byłyby brane pod uwagę w przypadku któregośkolwiek z 5 proponowanych standardowych schematów leczenia (DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd)
	Wiek ≥ 18 lat w momencie podpisania zgody na udział w badaniu (ICF)
Inne	Status ECOG 0-1
	Odpowiedni dostęp naczyniowy dla leukaferazy

KarMMa-3

- Możliwość zrozumienia procedur związanych z badaniem i dobrowolne podpisanie zgody na udział w badaniu
- Zdolność i wola do przestrzegania wymagań protokołu, a w przypadku przydziału do ramienia ide-cel zgoda na kontynuację obserwacji przez okres do 15 lat, zgodnie z wytycznymi regulacyjnymi dotyczącymi badań nad terapią genową
- Kobiety w wieku rozrodczym (FCBP) muszą:
 - Ujemny wynik testu ciążowego – w ramieniu ide-cel ujemny wynik testu ciążowego na obecność β -hCG w surowicy w trakcie skryningu i drugi przed chemioterapią limfodeplecyjną; w ramieniu SOC, dla pacjentów na DPd lub IRd: 2 ujemne wyniki testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; dla pacjentów na DVD: 1 ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Zgoda na wykonywanie testów ciążowych w trakcie badania w razie konieczności.
 - Praktykowanie prawdziwej abstynencji lub zgoda na stosowanie i przestrzeganie skutecznych środków antykoncepcyjnych. Metody antykoncepcji muszą obejmować 1 wysoce skuteczną i 1 dodatkową skuteczną (barierową) metodę antykoncepcji od momentu rozpoczęcia skryningu do ≥ 1 roku po wlewie ide-cel i do momentu kiedy komórki CAR-T nie będą już obecne w qPCR w dwóch kolejnych testach; lub ≥ 90 dni po ostatniej dawce daratumumabu, bortezomibu lub iksazomibu lub 28 dni po ostatniej dawce pomalidomidu lub lenalidomidu, w zależności od tego, co nastąpi później.
 - Zgoda na powstrzymanie się od karmienia piersią podczas uczestnictwa w badaniu: przez taki sam okres czasu jak w przypadku stosowania antykoncepcji.
 - Powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych: przez taki sam okres czasu jak w przypadku stosowania antykoncepcji.
- Mężczyźni:
 - Praktykowanie prawdziwej abstynencji lub zgoda na używanie prezerwatywy podczas kontaktów seksualnych z kobietą w ciąży lub w wieku rozrodczym w trakcie uczestnictwa w badaniu, podczas przerw w badaniu, nawet jeśli przeszedł udaną wazektomię, aż do: ≥ 1 roku o wlewie ide-cel i do momentu kiedy komórki CAR-T nie będą już obecne w qPCR w dwóch kolejnych testach; lub ≥ 90 dni po ostatniej dawce daratumumabu, bortezomibu lub iksazomibu lub 28 dni po ostatniej dawce pomalidomidu lub lenalidomidu, w zależności od tego, co nastąpi później.
 - Powstrzymanie się od oddawania nasienia: przez taki sam okres czasu jak w przypadku stosowania antykoncepcji.

Kobiety w wieku rozrodczym (FCBP): definiowane są jako kobiety dojrzałe seksualnie, które: 1. nie przeszły histerektomii lub obustronnego wycięcia jajników lub 2. nie były naturalnie po menopauzie (brak miesiączki po leczeniu onkologicznym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę) przez ≥ 12 kolejnych miesięcy (tj. miała miesiączkę w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 12 kolejnych miesięcy)

Wysoce skuteczne metody antykoncepcji: definiowane jako te, które skutkują niskim wskaźnikiem niepowodzeń (tj. poniżej 1% rocznie), gdy są stosowane konsekwentnie i prawidłowo; należą do nich: wkładka wewnętrzna (IUD), hormonalna (pigułka antykoncepcyjna, zastrzyki, implanty), podwiązanie jajowodów, wazektomia partnera, prezerwatywa męska (dodatkowa skuteczna metoda), diafragma (dodatkowa skuteczna metoda), kapturek naszyjkowy (dodatkowa skuteczna metoda).

Kryteria wykluczenia

Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem

- Niewydzielniczy MM
- Zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w szpiczaka
- Jeśli pacjent otrzymywał DARA w skojarzeniu z POM z deksametazonem lub bez (DP $\pm$ d) jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać DPd jako terapii pomostowej, ale może otrzymywać DVD lub IRd jako terapię pomostową według uznania badacza, jeśli został przydzielony losowo do ramienia ide-cel
- Jeśli pacjent otrzymywał DP $\pm$ d jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać DPd jeśli został przydzielony do ramienia SOC, ale może otrzymywać DVD lub IRd jako terapię pomostową według uznania badacza
- Jeśli pacjent otrzymywał DARA w skojarzeniu z BTZ z deksametazonem lub bez (DV $\pm$ d) jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać DVD jako terapii pomostowej, ale

KarMMa-3

może otrzymywać DPd lub IRd jako terapię pomostową według uznania badacza, jeśli został przydzielony losowo do ramienia ide-cel

- Jeśli pacjent otrzymywał DV±d jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpczakowego, nie może otrzymywać DVd jeśli został przydzielony do ramienia SOC, ale może otrzymywać DVd lub IRd jako terapię pomostową według uznania badacza
- Jeśli pacjent otrzymywał IXA w skojarzeniu z LEN z deksametazonem lub bez (DV±d) jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpczakowego, nie może otrzymywać IRd jako terapii pomostowej, ale może otrzymywać DPd lub DVd jako terapię pomostową według uznania badacza, jeśli został przydzielony losowo do ramienia ide-cel
- Jeśli pacjent otrzymywał IR±d jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpczakowego, nie może otrzymywać IRd jeśli został przydzielony do ramienia SOC, ale może otrzymywać DPd lub DVd jako terapię pomostową według uznania badacza
- Nadwrażliwość na DARA, talidomid, lenalidomid, POM, BTZ, IXA lub dex. Obejmuje to wysypkę o nasileniu ≥3 stopnia podczas wcześniejszej terapii talidomidem, POM lub lenalidomidem
- Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik ide-cel, cyklofosfamid, fludarabinę i/lub tocilizumab lub nadwrażliwość na substancje pomocnicze zawarte w składzie DARA, POM, LEN, IXA, BTZ lub dex
- Brak możliwości lub zgody na stosowanie wprowadzenie profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u chorych z ramienia SOC, którzy będą stosować schemat leczenia zawierający POM lub LEN
- Pacjent nie tolerujący bortezomibu, nie może otrzymywać DVd jako terapii pomostowej w ramach grupy ide-cel, ani DVd jeśli został przydzielony do grupy SOC

- Allogeniczne przeszczepianie komórek macierzystych układu krwiotwórczego (allo-HSCT), leczenie dowolnym lekiem opartym na terapii genowej z powodu raka, eksperymentalna terapia komórkowa z powodu raka lub terapia ukierunkowana na BCMA w wywiadzie
- Autologiczne przeszczepianie komórek macierzystych układu krwiotwórczego (auto-HSCT) w ciągu 12 tygodni przed randomizacją

Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami

- Stosowanie jakiegokolwiek leku będącego w fazie badań w ciągu 28 dni przed randomizacją
- Stosowanie któregośkolwiek z poniższych w ciągu 14 dni przed randomizacją:
 - Plazmafereza
 - Duży zabieg chirurgiczny (w ocenie badacza)
 - Radioterapia inna niż miejscowa w przypadku zmian kostnych związanych ze szpiczakiem
 - Jakiegokolwiek systemowa terapia lekami przeciwszpczakowymi
- Trwające leczenie przewlekłymi lekami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyną lub steroidami ogólnoustrojowymi w dowolnej dawce). Dozwolone są przerywane miejscowe, wziewne lub donosowe kortykosteroidy
- Jakiegokolwiek istotny stan chorobowy, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub choroba psychiczna, która uniemożliwiłaby uczestnikowi udział w badaniu
- Jakiegokolwiek stan, w tym obecność nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, który naraża osobę biorącą udział w badaniu na niedopuszczalne ryzyko
- Jakiegokolwiek stan, który utrudnia interpretację danych z badania

Współistniejące stany lub choroby

- Nieprawidłowości laboratoryjne
 - ANC <1000/μl
 - Płytki krwi: <75000/μl u pacjentów u których <50% komórek jądrazstych szpiku kostnego stanowią komórki plazmatyczne, i <50 000/μl u osób, u których ≥ 50% komórek jądrazstych szpiku kostnego stanowią komórki plazmatyczne (niedopuszczalne jest przetoczenie krwi pacjentowi w celu osiągnięcia tego poziomu)
 - Hemoglobina <8 g/dl (<4,9 mmol/l) (niedopuszczalne jest przetoczenie krwi pacjentowi w celu osiągnięcia tego poziomu)
 - Klirens kreatyniny w surowicy (CrCl) <45 ml/min

KarMMa-3

- Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >13,5 mg/dl (>3,4 mmol/l)
- AST lub ALT >2,5 ×GGN
- Całkowita bilirubina w surowicy > 1,5 ×GGN lub >3,0 mg/dl u osób z udokumentowanym zespołem Gilberta
- Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) >1,5 ×GGN lub historia krwotoku stopnia ≥2 w ciągu 30 dni lub pacjent wymaga stałego leczenia przewlekłym, terapeutycznym dawkowaniem leków przeciwzakrzepowych (np. Warfaryna, heparyna drobnocząsteczkowa, inhibitory czynnika Xa)

- Niewystarczająca czynność płuc zdefiniowana jako saturacja tlenem <92% w powietrzu pokojowym
- Inne nowotwory złośliwe w okresie 5 lat, z wyjątkiem nowotworów nieinwazyjnych: rak podstawnomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, rak *in situ* szyjki macicy, rak *in situ* piersi, przypadkowe histologiczne stwierdzenie raka prostaty (T1a lub T1b według klinicznego systemu stadializacji guza, węzłów chłonnych, przerzutów [TNM]) lub raka prostaty, którego można leczyć z intencją wyleczenia
- Aktywna lub przebyta białaczka plazmocytoza, makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS (poli-neuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne i zmiany skórne) lub amyloidozą
- Kliniczne objawy leukostazy płucnej i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
- Znana przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) z FEV1 wynoszącą 50% wartości należnej. Ocena FEV1 jest wymagana u osób, u których podejrzewa się POChP, a osoby te muszą zostać wykluczone, jeśli wartość należnej FEV1 wynosi <50%
- Klinicznie istotne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, krwotok podpajęczynówkowy lub inne krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza; aktualnie lub w przeszłości
- ECHO lub MUGA z LVEF <45%
- Niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne (zdefiniowane jako wykazujące ciągłe objawy/objawy związane z zakażeniem i bez poprawy, pomimo odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego) lub wymagające dożylnego podawania leków przeciwdrobnoustrojowych w celu leczenia
- Zastoinowa niewydolność serca (CHF) klasy III lub IV lub ciężka kardiomiopatia niedokrwienna, niestabilna lub źle kontrolowana dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub arytmia komorowa w ciągu 6 miesięcy poprzedzających randomizację
- Dodatni wynik na obecność HIV, przewlekłe lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub aktywne zapalenie wątroby typu A lub C

Pozostałe ▪ Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie uczestnictwa w badaniu

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W wyniku randomizacji do badania KarMMa-3 włączono 386 pacjentów – 254 do grupy ide-cel i 132 do grupy SOC (43 przydział do DPd, 30 przydział do Kd, 30 przydział do EloPd, 22 przydział do IRd, 7 przydział do DVd). Ogółem wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami.

Z uwagi na sposób podawania ide-cel (przed podaniem leku konieczne było przeprowadzenie leukafe-rezy, opcjonalnie terapii pomostowej, a dopiero potem wykonanie wlewu ide-cel), w badaniu wyróż-niono populację ITT (wszystkich chorych podanych randomizacji) oraz populację leczoną (chorzy, którzy otrzymali zaplanowane leczenie). Spośród 386 poddanych randomizacji, przydzielone leczenie otrzy-mało 351 chorych, 225 ide-cel i 126 SOC (41 schemat DPd, 30 schemat EloPd, 28 schemat Kd, 20 sche-mat IRd i 7 schemat DVd). Ogółem charakterystyka wyjściowa populacji leczonej była zbliżona do popu-lacji ITT.

Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 63 lata. Około 60% pacjentów stanowiły osoby poniżej 65 roku życia. Mężczyźni stanowili większą część badanej grupy – około 60%. Status sprawności ECOG 0 lub 1 miało około połowie włączonych chorych. Większość (prawie dwie trzecie) uczestników badania było rasy białej.

Duże obciążenie/masę szpiczaka stwierdzono u prawie jednej trzeciej włączonej populacji. Większość pacjentów (około 60%) miała II stopień zaawansowania choroby według R-ISS, I stopień zaawansowania stwierdzono u 20% pacjentów, a III stopień u około 10%. Wysokie ryzyko cytogenetyczne stwierdzono u nieco ponad 40% chorych. Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka obejmowały del(17p) – stwierdzone u prawie 30% chorych, t(4;14) – u kilkunastu procent badanych, i t(14;16) – u 3% pacjen-tów. Prawie połowa włączonych chorych miała dodatkową kopię lub amplifikację 1q.

Mediana czasu od diagnozy choroby do momentu skryningu w badaniu wyniosła około 4 lata, a mediana czasu do progresji choroby w trakcie ostatniej terapii przeciwszpiczakowej około 7 miesięcy. Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia wyniosła 3 (zakres: 2-4, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania). Ogółem nieco ponad 80% pacjentów było wcześniej poddanych auto-HSCT, 66% miało jedno przeszczepienie, a ok. 20% więcej niż jedną procedurę. Radioterapię stosowano u 35% pacjentów.

Wszyscy chorzy otrzymali wcześniej więcej niż jedną terapię, w tym w ramach wcześniejszych schema-tów leczenia wszyscy stosowali kortykosteroidy (100% deksametazon, pozostałe leki z tej grupy otrzy-mywało mniej chorych), leki immunomodulujące (prawie wszyscy otrzymali lenalidomid, a ponad po-łowa pomalidomid), przeciwciała monoklonalne (100% daratumumab) i inhibitor proteasomu (prawie wszyscy otrzymali bortezomib i ponad połowa karfilzomib). Prawie 95% pacjentów wykazywało opor-ność na przeciwciała monoklonalne anty-CD38 (daratumumab), około 90% pacjentów miała stwier-dzoną oporność na lek immunomodulujący (ponad 70% na lenalidomid i około 50% na pomalidomid), nieco ponad 70% było opornych na inhibitor proteasomu (po około 40% na bortezomib i karfilzomib).

Chorobę oporną na dwie klasy leków stwierdzono u około 67% pacjentów, chorobę oporną na trzy klasy leków – u około 65% pacjentów, a chorobę oporną na pięć klas leków – u około 6%.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę populacji włączonej do badania *KarMMa-3*.

Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *KarMMa-3*; populacja ITT.

Parametr		Populacja ITT*		Populacja leczona^		Populacja nieleczona^	
		ide-cel	SOC	ide-cel	SOC	Pacjenci randomizowani do ide-cel, którzy nie otrzymali wlewu	Pacjenci randomizowani do SOC, którzy nie otrzymali leczenia
		N=254	N=132	N=225	N=126	N=29	N=6
Cechy demograficzne							
Wiek [lata]	Mediana (zakres)	63 (30-81)	63 (42-83)	63 (30-81)	63 (42-83)	59 (40-71)	54 (51-63)
	<65 lat	150 (59%)	78 (59%)				
	≥65 lat	104 (41%)	54 (41%)				
	≥75 lat	12 (5%)	9 (7%)				
Liczba mężczyzn		156 (61%)	79 (60%)	141 (63%)	75 (60%)	15 (52%)	4 (67%)
Rasa ¹	Azjatycka	7 (3%)	5 (4%)				
	Czarna	18 (7%)	18 (14%%)				
	Biała	172 (68%)	78 (59%%)				
	Inna	3 (1%)	4 (3%%)				
	Brak danych	54 (21%)	27 (20%%)				
Status ECOG ²	0	120 (47%)	66 (50%%)	112 (50%)	63 (50%)	8 (28%)	3 (50%)
	1	133 (52%)	62 (47%%)	113 (50%)	61 (48%)	20 (69%)	1 (17%)
	≥2	1 (<1%)	4 (3%%)	0	2 (2%)	1 (3%)	2 (33%)
Charakterystyka kliniczna							
Czas od wstępnej diagnozy do skryningu [lata]	Mediana (zakres)	4,1 (0,6-21,8) ³	4,0 (0,7-17,7)	4,3 (0,6-21,8) ³	4,1 (0,7-17,7)	3,6 (1,0-8,8)	3,3 (1,2-12,4)
Czas do progresji choroby w trakcie ostatniej terapii przeciwszpiczakowej [mies.]	Mediana (zakres)	7,1 (0,7-67,7)	6,9 (0,4-66,0)				

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr		Populacja ITT*		Populacja leczona^		Populacja nieleczona^	
		ide-cel	SOC	ide-cel	SOC	Pacjenci randomizowani do ide-cel, którzy nie otrzymali wlewów	Pacjenci randomizowani do SOC, którzy nie otrzymali leczenia
		N=254	N=132	N=225	N=126	N=29	N=6
Choroba pozaszpikowa ⁴		61 (24%)	32 (24%)	53 (24%)	31 (25%)	8 (28%)	1 (17%)
Duże obciążenie/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>) ⁵		71 (28%)	34 (26%)	56 (25%)	33 (26%)	15 (52%)	1 (17%)
Stopień zaawansowania choroby według R-ISS ⁶	I	50 (20%)	26 (20%)	49 (22%)	26 (21%)	1 (3%)	0
	II	150 (59%)	82 (62%)	134 (60%)	79 (63%)	16 (55%)	3 (50%)
	III	31 (12%)	14 (11%)	20 (9%)	12 (10%)	11 (38%)	2 (33%)
	Nieznany	23 (9%)	10 (8%)	22 (10%)	9 (7%)	1 (3%)	1 (17%)
Nieprawidłowości cytogenetyczne	Wysokie ryzyko ⁷	107 (42%)	61 (46%)	84 (37%)	56 (44%)	23 (79%)	5 (83%)
	del(17p)	66 (26%)	42 (32%)	49 (22%)	39 (31%)	17 (59%)	3 (50%)
	t(4; 14)	43 (17%)	18 (14%)	34 (15%)	17 (13%)	9 (31%)	1 (17%)
	t(14; 16)	8 (3%)	4 (3%)	7 (3%)	4 (3%)	1 (3%)	0
	dodatkowa kopia lub amplifikacja 1q	125 (49%)	51 (39%)	106 (47%)	48 (38%)	19 (66%)	3 (50%)
	delecja 13q14	85 (33%)	40 (30%)				
	delecja 1p	17 (7%)	8 (6%)				
	monosomia 13q34	51 (20%)	27 (20%)				
	t(14;20)	2 (1%)	3 (2%)				
Wcześniejsze leczenie							
Liczba wcześniejszych schematów leczenia	Mediana (zakres)	3 (2-4)	3 (2-4)				
	Ogółem	214 (84)	114 (86)				
Wcześniejsze auto-HSCT	1 przeszczepienie	167 (66)	87 (66)				
	>1 przeszczepienie	47 (19)	27 (20)				

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Populacja ITT*		Populacja leczona^		Populacja nieleczona^	
	ide-cel	SOC	ide-cel	SOC	Pacjenci randomizowani do ide-cel, którzy nie otrzymali wlewu	Pacjenci randomizowani do SOC, którzy nie otrzymali leczenia
	N=254	N=132	N=225	N=126	N=29	N=6
Wcześniejsza radioterapia	90 (35)	46 (35)				
>1 wcześniejsza terapia	254 (100%)	132 (100%) ⁸				
Kortykosteroidy	254 (100%)	132 (100%)				
– Deksametazon	254 (100%)	132 (100%)				
– Prednizon	8 (3%)	5 (4%)				
– Metyloprednizolon	7 (3%)	3 (2%)				
Lek immunomodulujący	254 (100%)	132 (100%)				
– Lenalidomid	250 (98%)	131 (99%)				
– Pomalidomid	142 (56%)	78 (59%)				
– Talidomid	59 (23%)	26 (20%)				
Przeciwciało monoklonalne	254 (100%)	132 (100%)				
– Daratumumab	254 (100%)	132 (100%)				
– Elotuzumab	20 (8%)	17 (13%)				
Inhibitor proteasomu	254 (100%)	132 (100%)				
– Bortezomib	238 (98%)	128 (97%)				
– Karfilzomib	144 (57%)	57 (43%)				
– Iksazomib	38 (15%)	21 (16%)				
Oporność na leczenie						
Lek immunomodulujący	224 (88%)	124 (94%)				
– Lenalidomid	186 (73%)	104 (79%)				

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Populacja ITT*		Populacja leczona^		Populacja nieleczona^	
	ide-cel	SOC	ide-cel	SOC	Pacjenci randomizowani do ide-cel, którzy nie otrzymali wlewu	Pacjenci randomizowani do SOC, którzy nie otrzymali leczenia
	N=254	N=132	N=225	N=126	N=29	N=6
– Pomalidomid	127 (50%)	70 (53%)				
– Talidomid	10 (4%)	2 (2%)				
Inhibitor proteasomu	189 (74%)	95 (72%)				
– Bortezomib	112 (44%)	60 (45%)				
– Karfilzomib	104 (41%)	43 (33%)				
– Iksazomib lub cytrynian iksazomibu	35 (14%)	23 (17%)				
Przeciwciało monoklonalne anti-CD38	242 (95%)	124 (94%)				
– Daratumumab	242 (95%)	123 (93%)				
– Izatuksymab	1 (<1%)	1 (1%)				
Choroba oporna na dwie klasy ⁹	169 (67%)	91 (69%)				
Choroba oporna na trzy klasy ¹⁰	164 (65%)	89 (67%)				
Choroba oporna na pięć klas ¹¹	15 (6%)	5 (4%)				

* dane z publikacji *Rodriguez-Otero 2023*;

^ dane z suplementu publikacji *Ailawadhi 2024*;

1 Rasa została zgłoszona zgodnie z danymi w elektronicznej dokumentacji medycznej, bez prospektywnych wskázówek od sponsora;

2 Stan sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oceniany jest w 5-punktowej skali, przy czym wyższe wyniki oznaczają większą niepełnosprawność. Wszyscy pacjenci mieli wynik ECOG 0 lub 1 podczas skryningu, ale wynik mógł być większy niż 1 na początku badania (randomizacja);

3 Minimalna wartość zakresu reprezentuje drugą najniższą wartość w bazie danych, ponieważ najniższa wartość została uznana za błąd wprowadzania danych, który został skorygowany w bazie danych po zablokowaniu bazy danych. Pacjent, którego dane zostały wprowadzone nieprawidłowo, miał czas od wstępnej diagnozy do skryningu wynoszący 3,2 roku, który błędnie zgłoszono jako 0,2 roku;

4 Choroba pozaszpikowa obejmowała wyłącznie tkanki miękkie, a także plazmocytozy związane z tkanką miękką i kośćmi;

5 Duże obciążenie guzem zdefiniowano jako obecność $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych CD138-dodatnim w szpiku kostnym;

6 Stopień zaawansowania choroby ustalono na podstawie opracowanego Międzynarodowego Systemu oceny Stadium (ISS, *International Staging System*) obliczono przy użyciu wartości wyjściowych stężenia $\beta 2$ -mikroglobuliny i albuminy w surowicy. Stopień zaawansowania choroby określony na podstawie Zrewidowanego ISS (R-ISS) wyznaczono na podstawie wyjściowego stopnia zaawansowania ISS, nieprawidłowości cytogenetycznych i poziomu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;

7 Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka obejmowały del(17p), t(4;14), and t(14;16);

8 W grupie leczonej standardowym schematem leczenia, żaden z 43 pacjentów leczonych DPd nie otrzymał wcześniej DPd; żaden z 7 pacjentów leczonych DVD nie otrzymał wcześniej DVD; żaden z 22 pacjentów leczonych IRd nie otrzymał wcześniej IRd; 5 z 30 pacjentów leczonych Kd otrzymywał wcześniej Kd; 1 z 30 pacjentów leczonych EloPd otrzymywał wcześniej EloPd;

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

-
- 9 Choroba oporna na dwie klasy została zdefiniowana jako choroba oporna na ≥ 1 z następujących leków: immunomodulator i inhibitor proteasomu;
- 10 Choroba oporna na trzy klasy została zdefiniowana jako choroba oporna na ≥ 1 z następujących leków: immunomodulator, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38;
- 11 Choroba oporna na pięć klas została zdefiniowana jako choroba oporna na lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib i daratumumab.

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w badaniu *KarMMa-3* były zgodne z tymi zastosowanymi w proponowanym programie lekowym. W obu przypadkach (program lekowy i badanie) uwzględniani pacjenci musieli być dorośli (18 lat lub więcej), mieć zdiagnozowanego opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego oraz otrzymywać wcześniej przynajmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 (daratumumab). Chorzy wykazywali oporność na ostatni schemat leczenia (udokumentowana progresja choroby).

Zarówno w programie jak i badaniu wymagano dobrego statusu sprawności pacjenta – ECOG 0 lub 1. Chorzy musieli mieć odpowiednią czynność szpiku kostnego oraz narządów wewnętrznych. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym, wymagano stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia i w ciągu przynajmniej roku po wlewie ide-cel.

Również kryteria wykluczenia z badania *KarMMa-3* w pełni odpowiadały kryteriom stanowiącym przeciwwskazania do włączenia do programu lekowego.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu RCT *KarMMa-3* uwzględnionym w raporcie bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 14. Wiarygodność zewnętrzna, badanie *KarMMa-3*.

Kryteria w programie lekowym (PL)	Kryteria w badaniu <i>KarMMa-3</i>
Kryteria kwalifikacji	
Wiek 18 lat i powyżej.	Wiek ≥ 18 lat w momencie podpisania zgody na udział w badaniu
Stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T.	Status ECOG 0-1
Rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego.	Udokumentowana diagnoza rrMM
Stosowano uprzednio ≥ 2 linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.	≥ 2 do max 4 wcześniejsze schematy leczenia MM, w tym daratumumab, schemat zawierający lek immunomodulujący, oraz inhibitor proteasomu przez co najmniej dwa kolejne cykle (indukcja z lub bez przeszczepu szpiku kostnego z lub bez terapii podtrzymującej jest uważana za jeden schemat). Oporność na ostatni schemat leczenia, zdefiniowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni (mierzonych od ostatniej dawki dowolnego leku w ramach

Kryteria w programie lekowym (PL)	Kryteria w badaniu <i>KarMMA-3</i>
	schematu) od zakończenia leczenia ostatnim schematem przeciwszpiczakowym przed włączeniem do badania.
Czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii.	Wykluczano chorych z jakimikolwiek stanami chorobowymi, nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych lub chorobą psychiczną, które uniemożliwiałyby uczestnikowi udział w badaniu oraz z jakimikolwiek stanem, w tym nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych, które narażałyby osoby biorące udział w badaniu na niedopuszczalne ryzyko.
Czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii.	
Możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji idekabtagenu wikleucelu.	U kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży i stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia w ramach badania oraz przez określony czas po jego zakończeniu (≥1 roku po wlewie ide-cel i do momentu kiedy komórki CAR-T nie będą już obecne w qPCR w dwóch kolejnych testach; lub ≥90 dni po ostatniej dawce daratumumabu, bortezomibu lub iksazomibu lub 28 dni po ostatniej dawce pomalidomidu lub lenalidomidu, w zależności od tego, co nastąpi później).
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu: 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) okres ciąży lub karmienia piersią; 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe; 4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc; 5) aktywna hemoliza; 6) aktywna koagulopatia; 7) aktywne zakażenie HIV 8) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C; 9) aktywna choroba autoimmunologiczna; 10) pierwotny niedobór odporności; 11) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem cyklofosfamid i fludarabiny 12) wcześniejsze leczenie CAR-T (z zastosowaniem idekabtagenu wikleucelu).	

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W procesie randomizacji pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do otrzymania albo idekabtagenu wikleucelu (ide-cel) albo jednego z pięciu standardowych schematów (SOC), które zostały wybrane przed randomizacją na podstawie ostatniego schematu leczenia pacjenta i uznania badacza.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Leczenie ide-cel składało się z 3 okresów: wstępnego leczenia (leukaferaza i terapia pomostowa [jeśli była potrzebna]), leczenia właściwego (chemioterapia limfodeplecyjna i wlew ide-cel) oraz obserwacji po leczeniu (po wlewie ide-cel). Ide-cel produkowano po przeprowadzonej leukaferazie. Po pomyślnym wyprodukowaniu leku pacjenci przeszli chemioterapię limfodeplecyjną fludarabiną (30 mg/m^2 powierzchni ciała na dobę) i cyklofosfamidem (300 mg/m^2 na dobę) przez 3 kolejne dni, po czym nastąpiły 2 dni bez leczenia przed podaniem pojedynczego wlewu ide-cel (zakres docelowych dawek leku od 150×10^6 do 450×10^6 komórek CAR-T-dodatnich; dozwolone były dawki $\leq 540 \times 10^6$ komórek CAR-T-dodatnie).

W razie potrzeby, według uznania badacza, pacjenci mogli otrzymać terapię pomostową przeciwszpczakową przed chemioterapią limfodeplecyjną podczas produkcji ide-cel, pod warunkiem, że ostatnia dawka terapii pomostowej została podana ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Terapia pomostowa mogła obejmować do 1 cyklu daratumumabu/pomalidomidu/deksametazonu (DPd), daratumumabu/bortezomibu/deksametazonu (DVd), iksazomibu/lenalidomidu/deksametazonu (IRd), karfilzomibu/deksametazonu (Kd) lub elotuzumabu/pomalidomidu/deksametazonu (EloPd). Wybór terapii pomostowej zależał od ostatniego stosowanego schematu leczenia przeciwszpczakowego i został przydzielony przed randomizacją według uznania badacza (kryteria doboru przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej).

U pacjentów, którzy w dniu planowanego wlewu leku ide-cel spełniali co najmniej jedno z następujących kryteriów, infuzję opóźniono: podejrzenie lub aktywna infekcja ogólnoustrojowa, wystąpienie gorączki $\geq 38^\circ\text{C}/100,4^\circ\text{F}$ (niezwiązanej z chorobą podstawową), konieczność podawania tlenu w celu utrzymania saturacji $>91\%$, niekontrolowana arytmia serca, niedociśnienie wymagające stosowania leków obkurczających naczynia, wystąpienie lub pogorszenie innej niehematologicznego zaburzenia czynności narządów wewnętrznych stopnia ≥ 3 lub przyjmowanie któregośkolwiek z niedozwolonych leków.

Pacjenci w grupie standardowego schematu leczenia (SOC) byli leczeni jednym z następujących schematów według uznania badacza: daratumumab, pomalidomid i deksametazon (DPd); daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVd); iksazomib, lenalidomid i deksametazon (IRd); karfilzomib i deksametazon (Kd); lub elotuzumab, pomalidomid i deksametazon (EloPd). Schemat leczenia był kontynuowany do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub do wycofania się z badania. Pacjenci nie mogli otrzymywać tego samego standardowego schematu leczenia, który był stosowany jako ostatnie poprzednie leczenie przed włączeniem do badania. Te opcje leczenia odzwierciedlają najlepsze dostępne wybory standardu opieki w czasie trwania badania. W ramach poprawki protokołu 2.0

(grudzień 2019 r.) schematy EloPd i Kd zostały dodane jako standardowe opcje schematu po rozpoczęciu rekrutacji. Szczegółowy opis stosowanych schematów zamieszczono w poniższej tabeli.

Pacjenci z grupy SOC po wystąpieniu progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję IRC kwalifikowali się do otrzymywania wlewu ide-cel (*cross-over*).

Wszyscy pacjenci byli monitorowani pod kątem progresji choroby co miesiąc przez 24 miesiące, a następnie co 3 miesiące do wystąpienia progresji choroby. W celu analizy całkowitego przeżycia pacjentów monitorowano ich co 3 miesiące od wystąpienia progresji choroby aż do zakończenia badania (5 lat po randomizacji ostatniego pacjenta).

Szczegółowy opis interwencji stosowanych w badaniu, wraz z kryteriami wstrzymania lub zakończenia badania, zawiera tabela poniżej.

Tabela 15. Opis interwencji stosowanych w badaniu *KarMMa-3*.

Schemat leczenia	
Interwencja: ide-cel	Leczenie idekabtagenem wikleucel (ide-cel) składało się z 3 okresów: 1. Leczenie wstępne (leukaferaza i terapia pomostowa [jeśli była potrzebna]), 2. Leczenie właściwe (chemioterapia limfodeplecyjna i wlew ide-cel), 3. Obserwacja po leczeniu (po wlewie ide-cel).
	W razie potrzeby, według uznania badacza, pacjenci mogli otrzymać <u>terapię pomostową</u> przeciwszpizczakową przed chemioterapią limfodeplecyjną, podczas gdy ide-cel był produkowany, pod warunkiem, że ostatnia dawka terapii pomostowej została podana ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Terapia pomostowa może obejmować do 1 cyklu daratumumabu/pomalidomidu/deksametazonu (DPd), daratumumabu/bortezomibu/deksametazonu (DVD), iksazomibu/lenalidomidu/deksametazonu (IRd), karfilzomibu/deksametazonu (Kd) lub elotuzumabu/pomalidomidu/deksametazonu (EloPd). Wybór terapii pomostowej zależał od najświeższego ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego w oparciu o następujące kryteria według uznania badacza i został przypisany przed randomizacją: • Pacjenci, którzy otrzymywali daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część swojego ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DVD, IRd, Kd lub EloPd. • Pacjenci, którzy otrzymali daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DPd, IRd, Kd lub EloPd. • Pacjenci, którzy otrzymali ixazomib w skojarzeniu z lenalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DPd, DVD, Kd lub EloPd. • Pacjenci, którzy otrzymali karfilzomib z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DPd, DVD, IRd lub EloPd. • Pacjenci, którzy otrzymywali elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część swojego ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DPd, DVD, IRd lub Kd. U pacjentów, którzy spełniali ≥ 1 z następujących kryteriów w dniu zaplanowanej infuzji ide-cel, infuzję opóźniono: podejrzenie lub aktywna infekcja ogólnoustrojowa, wystąpienie gorączki $\geq 38^\circ\text{C}/100,4^\circ\text{F}$ (niezwiązanej z chorobą podstawową), konieczność stosowania dodatkowego tlenu w celu utrzymania saturacji $>91\%$, arytmia serca niekontrolowana leczeniem farmakologicznym, niedociśnienie

Schemat leczenia

wymagające wsparcia wazopresorem, nowe wystąpienie lub pogorszenie innej niehematologicznej dysfunkcji narządów stopnia ≥ 3 lub przyjmowanie któregośkolwiek z zabronionych leków.

Pacjenci losowo przydzieleni do ramienia standardowego schematu (SOC) otrzymali DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd, według uznania badacza, na podstawie indywidualnego stanu pacjenta i wcześniejszej historii leczenia:

- Pacjenci, którzy otrzymali daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, mogą otrzymać DVd, IRd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, mogą otrzymać DPd, IRd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali ixazomib w skojarzeniu z lenalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, mogą otrzymać DPd, DVd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali karfilzomib z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, mogą otrzymać DPd, DVd, IRd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, mogą otrzymać DPd, DVd, IRd lub Kd.
- Pacjenci, którzy nie otrzymali DP $\pm$ d, DV $\pm$ d, IR $\pm$ d, K $\pm$ d lub EP $\pm$ d jako części ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, mogą otrzymać DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd.

Te opcje leczenia odzwierciedlają najlepsze dostępne wybory w zakresie standardowej opieki w trakcie prowadzenia badania. W ramach poprawki protokołu 2.0 (grudzień 2019 r.) EloPd i Kd zostały dodane jako standardowe opcje schematu po zaprojektowaniu badania i rozpoczęciu rekrutacji.

Kontrola: Schemat standardowy (SOC)

Daratumumab + Pomalidomid + deksametazon (DPd): długość cyklu 28 dni

- dożylnie (IV) daratumumab w dawce startowej 16 mg/kg dla:
 - miesiące 1 i 2 w dniach 1, 8, 15 i 22, 28-dniowego miesiąca [cyklu]
 - miesiące 3 do 6 w dniach 1 i 15, 28-dniowego miesiąca [cyklu]
 - miesiące ≥ 7 w dniu 1, 28-dniowego miesiąca [cyklu]
 - dożylnie pomalidomid w dawce 4 mg/doba w dniach 1 do 21, 28-dniowego miesiąca [cyklu]
 - deksametazon w dawce 40 mg (>75 lat 20 mg) w dniach 1, 8, 15 i 22, 28-dniowego miesiąca [cyklu].
- W dni podawania daratumumabu:
- u pacjentów ≤ 75 lat, deksametazon podawany w dawce 20 mg IV przed wlewem daratumumabu i 20 mg doustnie po wlewie daratumumabu
 - u pacjentów >75 lat, deksametazon podawany w dawce 20 mg IV przed wlewem daratumumabu

Daratumumab + Bortezomib + deksametazon (DVd): długość cyklu 21 dni

- dożylnie (IV) daratumumab w dawce startowej 16 mg/kg dla:
 - miesiące 1 do 3 w dniach 1, 8 i 15, 21-dniowego miesiąca [cyklu]
 - miesiące 4 do 8 w dniu 1, 21-dniowego miesiąca [cyklu]
 - miesiące ≥ 9 w dniu 1, 21-dniowego miesiąca
 - podskórnie (SC) bortezomib w dawce startowej 1,3 mg/m² dla:
 - miesiące 1 do 8 w dniach 1, 4, 8 i 11, 21-dniowego miesiąca [cyklu];
 - bortezomib musi być zakończony po 8 miesiącu
 - deksametazon podawany w dawce startowej 20 mg dla:
 - miesiące 1 do 8 w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12, 21-dniowego miesiąca [cyklu]
- W dni podawania daratumumabu, deksametazon podawany w dawce 20 mg IV przed wlewem daratumumabu i 20 mg doustnie po wlewie daratumumabu.
- W dni podawania daratumumabu, deksametazon podawany w dawce 20 mg doustnie

Schemat leczenia

– u pacjentów >75 lat, z niedowagą (BMI <18,5), ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją/działaniami niepożądanymi na terapię sterydową, dawkę deksametazonu można podawać w dawce 20 mg tygodniowo.

– deksametazon musi być zakończony po 8 miesiącu

Iksazomib + Lenalidomid + deksametazon (IRd): długość cyklu 28 dni

- doustnie iksazomib w dawce startowej 4 mg/dziennie w dniach 1, 8 i 15, 28-dniowego miesiąca [cyklu]
- doustnie lenalidomid w dawce 25 mg/dziennie w dniach 1 do 21, 28-dniowego miesiąca [cyklu]
- deksametazon podawany w dawce 40 mg/dziennie w dniach 1, 8, 15 i 22, 28-dniowego miesiąca [cyklu]

Karfilzomib + deksametazon (Kd): długość cyklu 28 dni

- doustny karfilzomib podawany w dawce:
 - 20 mg/m² w dniach 1 i 2 pierwszego 28-dniowego miesiąca (cykl 1)
 - 56 mg/m² w dniach 8, 9, 15 i 16 cyklu 1 i w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 każdego następnego 28-dniowego miesiąca (Cykl 2 i kolejne)
- deksametazon podawany w dawce 20 mg/dziennie w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23, każdego 28-dniowego miesiąca

Elotuzumab + Pomalidomid + deksametazon (EloPd): długość cyklu 28 dni

- dożylnie elotuzumab podawany w:
 - cykle 1 i 2: 10 mg/kg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego miesiąca
 - cykle >3: 20 mg/kg w dniu 1, każdego 28-dniowego miesiąca
- doustnie pomalidomid w dawce 4 mg/dziennie w dniach 1 do 21, każdego 28-dniowego miesiąca
- deksametazon w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego miesiąca
- u pacjentów ≤75 lat: w tygodniach z dawkowaniem elotuzumabu: 28 mg doustnie + 8 mg IV i 40 mg doustnie w tygodniach bez podawania elotuzumabu
- u pacjentów >75 lat: w tygodniach z dawkowaniem elotuzumabu: 8 mg doustnie + 8 mg IV i 20 mg doustnie w tygodniach bez podawania elotuzumabu

Mierzalną chorobę zdefiniowano na podstawie stężenia białka monoklonalnego w surowicy (≥0,5 g/dl) lub w moczu (≥200 mg/24 godziny) lub wolnych łańcuchów lekkich (FLC) w surowicy (zaangażowane FLC ≥10 mg/dl z nieprawidłowym stosunkiem).

Pacjenci w ramieniu standardowego schematu kwalifikowali się do otrzymywania ide-cel po potwierdzeniu objawów PD przez ocenę IRC (*cross-over*).

Czas trwania badania

Sryning w czasie 28 dni przed randomizacją. Kwalifikujący się uczestnicy zostaną zrandomizowani do leczenia w ramieniu ide-cel lub ramieniu leczenia SOC. Uczestnicy w ramieniu ide-cel po podaniu leku będą nadal obserwowani do czasu wystąpienia PD lub wycofania zgody. Uczestnicy w ramieniu SOC mogą kontynuować leczenie w ramach badania do czasu wystąpienia PD, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody.

Aby zapewnić dokładność i kompletność oceny głównego punktu końcowego skuteczności PFS, pacjenci, którzy trwale przerwali leczenie DPd, DVd lub IRd przed PD, będą nadal monitorowani w fazie obserwacji PFS do czasu wystąpienia PD. Nie oczekuje się, że pacjenci rozpoczną jakąkolwiek inną terapię przeciwszpczakową podczas fazy obserwacji PFS przed PD. Oczekuje się, że pacjenci będą mieli wizytę w momencie przerwania okresu obserwacji PFS.

Długoterminowa obserwacja

Wszyscy pacjenci leczeni ide-cel zostaną włączeni do oddzielnego długoterminowego badania obserwacyjnego po zakończeniu okresu obserwacji przeżycia lub po przedwczesnym przerwaniu udziału w badaniu. Pacjenci będą monitorowani przez okres do 15 lat od daty ostatniej infuzji ide-cel.

Kryteria wstrzymania lub zakończenia badania ze

Dalsza randomizacja i leczenie w badaniu zostaną wstrzymane do czasu oceny Sponsora jeśli u któregoś z uczestników wystąpi którekolwiek z następujących poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 28 dni po infuzji ide-cel, jeśli nie są one związane z progresją choroby:

Schemat leczenia	
względów bezpieczeństwa	▪ Zagrożająca życiu (stopień 4) toksyczność przypisywana terapii protokołowej infuzji bb2121 (+/- chemioterapia LD), która jest nieoczekiwana, niemożliwa do opanowania (tj. nieustępująca do stopnia 3 lub niższego w ciągu 7 dni) i niezwiązana z leczeniem przeciwnowotworowym między leukaferazą a chemioterapią limfodeplecyjną; ▪ zgon. Badanie może zostać przerwane z następujących powodów: ▪ u jakiegokolwiek uczestnika rozwinie się niekontrolowana proliferacja ide-cel, która nie reaguje na leczenie ▪ u jakiegokolwiek uczestnika rozwinie się wykrywalny wirus replikacji lentiwirusowej (RCL) w trakcie badania ▪ sponsor/badacz uzna, że bezpieczeństwo uczestnika może być zagrożone w wyniku kontynuowania badania ▪ sponsor zdecyduje o przerwaniu/ograniczeniu rozwoju ide-cel we wskazaniach podlegających ocenie.
Przerwanie obserwacji przeżycia bez progresji	Następujące zdarzenia są uważane za wystarczające powody przerwania okresu obserwacji PFS: ▪ Progresja choroby ▪ Cięża ▪ AEs ▪ Wycofanie się pacjenta ▪ Zgon ▪ Utrata możliwości obserwacji ▪ Inne (należy określić w eCRF)
Zakończenie badania	▪ Ukończenie badania ▪ Niepowodzenie w wytworzeniu produktu (tylko dla osób przydzielonych losowo do ramienia ide-cel) ▪ Pacjent nie spełnia kryteriów kwalifikowalności do chemioterapii limfodeplecyjnej (tylko dla osób przydzielonych losowo do ramienia ide-cel) ▪ Wycofanie się pacjenta ▪ Zgon ▪ Utrata z obserwacji ▪ Inne (należy określić w eCRF)

5.3.1 Ekspozycja na leczenie

Spośród 254 pacjentów w grupie ide-cel, 249 przeszło leukaferazę; 1 pacjent otrzymał terapię pomocową bez przechodzenia leukaferazy. Leczona populacja w grupie ide-cel obejmowała 250 pacjentów. Trzech pacjentów w tej grupie nie mogło otrzymać ide-cel z powodu niepowodzenia w produkcji komórek. Łącznie 225 pacjentów otrzymało wlew ide-cel, przy średniej dawce 445×10^6 komórek CAR-T-dodatnich (zakres od 175×10^6 do 529×10^6); w grupie standardowego schematu leczenia, 126 pacjentów otrzymało leczenie: 41 (33%) schemat DPd, 30 (24%) schemat EloPd, 28 (22%) schemat Kd, 20 (16%) schemat IRd i 7 (6%) schemat DVd. W okresie do daty odcięcia danych 18.04.2022, mediana liczby podanych cykli poszczególnych schematów leczenia wynosiła od 4,5 do 6,0, a mediana czasu trwania leczenia od 86,0 dni do 178,0 dni. Wyniki dotyczące ekspozycji na leczenie zawiera tabela poniżej.

Tabela 16. Ekspozycja na leczenie w badaniu *KarMMa-3* (Rodriguez-Otero 2023).

Schemat	Liczba chorych, którzy otrzymali le- czenie	Mediana czasu trwania leczenia (DCO 18.04.2022)	
CAR-T: ide-cel	225 (100%)	Mediana liczby komórek CAR+ T podanych we wlewie (zakres)	
		445 (175-529) ×10 ⁶	
Schemat stan- dardowy:	*	Mediana czasu trwania leczenia (za- kres) [dni]†	Mediana liczby cykli (zakres)‡
DPd	41 (33%)	178,0 (11,0-967,0)	6,0 (1,0-35,0)
EloPd	30 (24%)	119,5 (14,0-399,0)	4,5 (1,0-14,0)
Kd	28 (22%)	178,0 (28,0-604,0)	6,5 (2,0-21,0)
IRd	20 (16%)	120,0 (21,0-623,0)	5,0 (1,0-22,0)
DVd	7 (6%)	86,0 (15,0-195,0)	5,0 (1,0-10,0)

* Procenty obliczone na podstawie 126 pacjentów w grupie standardowego schematu.

† Czas trwania leczenia zdefiniowany jako okres od pierwszej dawki do daty ostatniej dawki schematu.

‡ Cykl odnosi się do „miesiąca” zdefiniowanego w protokole, który wynosi 21 dni dla DVd i 28 dni dla wszystkich innych standardowych schematów.

CAR – chimeryczny receptor antygenowy, DPd – daratumumab/pomalidomid/deksametazon, DVd – daratumumab/bortezomib/deksametazon, EloPd – elotuzumab/pomalidomid/deksametazon, IRd – ixazomib/lenalidomid/deksametazon, Kd – karfilzomib/deksametazon.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na terapię pomostową w grupie ide-cel i leczenie w grupie SOC w pierwszych 60 dniach od randomizacji (dane z publikacji *Ailawadhi 2024*). Obliczano skumulowaną dawkę w pierwszych 60 dniach od randomizacji. Jeśli pacjent nie otrzymał terapii pomostowej lub standardowych schematów leczenia, ustawiono ją na 0. Średnia ekspozycja została obliczona jako skumulowana dawka podzielona przez czas od randomizacji do najwcześniejszego czasu następujących zdarzeń w pierwszych 60 dniach od randomizacji; ramię ide-cel: wlew ide-cel, zgon, przerwanie badania, rozpoczęcie kolejnej terapii i ostatnia informacja pozostawania przy życiu; ramię SOC: zgon, przerwanie badania, rozpoczęcie kolejnej terapii i ostatnia informacja pozostawania przy życiu. Pacjenci, którzy nie otrzymali terapii pomostowej lub standardowych schematów leczenia, zostali zgrupowani w ramach wyznaczonej terapii pomostowej w IRT (ramię ide-cel) lub zaplanowanego standardowego schematu (ramię SOC).

Podano mediany czasu podawania poszczególnych leków stosowanych w określonych schematach terapii. U chorych z grupy SOC mediany czasu podawania poszczególnych leków były większe niż mediany czasu stosowania tych leków w grupie ide-cel w ramach terapii pomostowej (bo wynika z faktu, że dozwolony był nie więcej niż jeden cykl terapii pomostowej).

Spośród 254 pacjentów przydzielonych losowo do grupy ide-cel, 212 (83%) otrzymało terapię pomostową. Ze względu na ograniczenia protokołu dotyczące stosowania ≤1 cyklu terapii pomostowej, pacjenci w grupie ide-cel, którzy otrzymali terapię pomostową, otrzymali leczenie o niższej intensywności dawki w ciągu 60 dni od randomizacji niż pacjenci w grupie SOC. Wymagania protokołu dotyczące

minimalnego 14-dniowego okresu wypłukiwania przed chemioterapią limfodeplecyjną spowodowały, że pacjenci w grupie ide-cel mieli medianę 26 dni bez leczenia przeciwszpiczakowego w ciągu pierwszych 60 dni w porównaniu z 6 dniami w grupie SOC (Ailawadhi 2024).

Tabela 17. Średnia ekspozycja na terapię pomostową lub standardowe schematy leczenia w pierwszych 60 dniach od randomizacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3* (Ailawadhi 2024).

Mediana (IQR) intensywności dawki [mg/dziennie]		Terapia pomostowa w ramieniu ide-cel N=254	Ramię SOC N=132
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja Ailawadhi 2024)			
DPd	Daratumumab	83,7 (51,0-117,4)	171,4 (124,4-238,9)
	Pomalidomid	1,4 (0,5-1,7)	2,3 (1,9-2,8)
DVd	Daratumumab	78,7 (0,0-251,1)	146,7 (91,7-333,7)
	Bortezomib	0,2 (0,0-0,6)	0,4 (0,3-0,5)
IRd	Iksazomib	0,2 (0,1-0,3)	0,4 (0,3-0,4)
	Lenalidomid	8,8 (1,4-10,7)	14,6 (10,0-17,5)
Kd	Karfilzomib	6,7 (0,0-11,7)	16,1 (13,2-21,9)
EloPd	Elotuzumab	48,6 (29,5-62,8)	106,7 (84,0-158,0)
	Pomalidomid	1,4 (1,0-1,5)	2,5 (1,6-2,8)

5.4 Skuteczność kliniczna

Główna analiza skuteczności przeprowadzona była w populacji ITT. Analiza mITT – w populacji możliwej do oceny skuteczności (EE, *Efficacy Evaluable*), będzie obejmować wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania i mieli wykonaną ocenę skuteczności na początku badania i co najmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu badania. Analiza z wykorzystaniem populacji EE będzie stosowana jako analiza wspomagająca dla wybranych punktów końcowych skuteczności, w tym głównego punktu końcowego PFS, kluczowego drugorzędowego punktu końcowego OS i innych punktów końcowych o znaczeniu klinicznym, takich jak EFS, ORR, CRR i ujemny status MRD.

Główne analizy PFS, ORR, EFS, CRR, MRD, TTR, DOR, TTNT i PFS2 zaplanowano po wystąpieniu około 247 zdarzeń progresji choroby lub zgonu (zdarzenia PFS) w obu grupach w trakcie badania.

Analizę *interim* (okresową) PFS zaplanowano (1) przy 33% informacji dla oceny bezzasadności (ang. *futility analysis*), gdy około u 82 uczestników w obu ramionach wystąpi progresja choroby lub zgon w trakcie badania oraz (2) przy 67% informacji dla oceny wyższości, po wystąpieniu około 165 zdarzeń progresji lub zgonu w obu ramionach w trakcie badania.

Analizę *interim* OS zaplanowano po uzyskaniu około 50% informacji dla OS (tj. 110 zdarzeń) lub po uzyskaniu istotnego wyniku na korzyść dla analizy PFS w zależności od tego, co nastąpi później. Końcowa analiza OS jest zaplanowana po wystąpieniu około 220 zdarzeń OS, po wykazaniu korzyści w analizie PFS.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o punktach końcowych analizowanych *KarMMA-3* wraz z definicjami.

Tabela 18. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *KarMMA-3*.

Punkt końcowy	Definicja
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
PFS w populacji ITT, ocena BIRC (<i>progression-free survival survival</i>)	Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny
Drugorzędowe punkty końcowe	
ORR, ocena BIRC	sCR (<i>stringent complete response</i>) – rygorystyczna całkowita odpowiedź CR (jak zdefiniowane poniżej) + prawidłowy stosunek FLC w surowicy i brak klonalnych komórek plazmatycznych w badaniu immunohistochemicznym
	CR (<i>complete response</i>) – całkowita odpowiedź Ujemny wynik testu immunofiksacji w surowicy oraz moczu, zanik obecności plazmacytów w tkankach miękkich, <5% plazmacytów w szpiku kostnym. U pacjentów, u których jedyną mierzalną chorobą jest poziom FLC w surowicy: normalny stosunek FLC od 0,26 do 1,65.
Abecma (idekabtagen wikleucel)	w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Punkt końcowy	Definicja
	VGPR (<i>very good partial response</i>) – bardzo dobra częściowa odpowiedź Białko M wykrywalne w surowicy lub osoczu metodą immunofiksacji, ale nie elektroforezy, oraz $\geq 90\%$ zmniejszenie stężenia białka M w surowicy i stężenie białka M w moczu < 100 mg/24h. U pacjentów, u których jedyną mierzalną chorobą jest poziom FLC w surowicy: $> 90\%$ spadek różnicy między poziomami FLC w obszarach zajętych i niezajętych
	PR (<i>partial response</i>) – częściowa odpowiedź $\geq 50\%$ redukcja białka M w surowicy i zmniejszenie stężenia białka M w 24h zbiorce moczu o $\geq 90\%$ lub do < 200 mg/24 godziny. Jeśli białko M w surowicy i moczu jest niemierzalne, wymagane jest $\geq 50\%$ zmniejszenie różnicy między poziomami FLC miejsc zaangażowanych i niezaangażowanych, zamiast kryteriów białka M. Jeśli białko M w surowicy i moczu jest niemierzalne, a badanie FLC w surowicy jest również niemierzalne, wymagane jest $\geq 50\%$ zmniejszenie ilości komórek plazmatycznych zamiast białka M, pod warunkiem, że wyjściowy odsetek komórek plazmatycznych w szpiku kostnym wynosił $\geq 30\%$. W przypadku obecnych wyjściowo zmian plazmocytowych w tkankach miękkich, wymagano zmniejszenia ich rozmiaru o $\geq 50\%$.
	minR (<i>minimal response</i>) – minimalna odpowiedź $\geq 25\%$, ale $\leq 49\%$ redukcja białka M w surowicy i redukcja białka M w 24h zbiorce moczu o 50-89%. W przypadku obecnych wyjściowo zmian plazmocytowych w tkankach miękkich, wymagano zmniejszenia ich rozmiaru o $\geq 50\%$.
	StD (<i>stable disease</i>) – choroba stabilna Nie spełnienie kryteriów dla CR, VGPR, PR, minR, PD
	PD (<i>progressive disease</i>) – progresja choroby Wzrost o 25% od najniższej wartości odpowiedzi w którymkolwiek z poniższych: –stężenia białka M w surowicy (absolutna zmiana musiała wynosić $\geq 0,5$ g/dl) –stężenia białka M w moczu (zwiększenie o ≥ 200 mg/24h) –w przypadku niemierzalnego białka M w surowicy i moczu: wzrost różnicy między poziomami FLC miejsc zaangażowanych i niezaangażowanych (bezwzględny wzrost o ≥ 10 mg/dl) –w przypadku niemierzalnego białka M w surowicy i moczu i niemierzalnego FLC w surowicy: wzrost odsetka komórek plazmatycznych w szpiku kostnym (bezwzględny wzrost o $\geq 10\%$) –pojawienie się nowej zmiany, $\geq 50\%$ zwiększenie od wartości nadir sumy > 1 zmiany lub $\geq 50\%$ wzrost najdłuższej średnicy poprzedniej zmiany > 1 cm w osi krótkiej; $\geq 50\%$ wzrost liczby krążących komórek plazmatycznych (minimum 200 komórek/μl), jeśli jest to jedyny wskaźnik choroby
	Nawrót (<i>relapse</i>) Wystąpienie ≥ 1 z poniższych: –bezpośrednie wskaźniki rozwoju choroby i/lub pogorszenia czynności narządów końcowych (cechy CRAB), które uważa się za powiązane z podstawowym zaburzeniem proliferacji komórek plazmatycznych –rozwój nowych plazmocytomów tkanek miękkich lub zmian kostnych –zdecydowany wzrost rozmiaru istniejących plazmocytomów lub zmian kostnych. Zdecydowany wzrost jest definiowany jako wzrost o 50% (i ≥ 1 cm) mierzony seryjnie przez sumę iloczynów mierzalnej zmiany –hiperkalcemia (> 11 mg/dl) –zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl niezwiązany z terapią lub innymi stanami niezwiązanymi ze szpiczakiem –wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o ≥ 2 mg/dl –nadmierna lepkość związana z paraproteiną w surowicy

Punkt końcowy	Definicja
OS (<i>overall survival</i>)	Całkowite przeżycie zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny
MRD (<i>minimal residual disease</i>), ocena NGS (<i>next-generation sequencing</i>)	Minimalna choroba resztkowa Procent badanych, u których można ocenić MRD i u których wynik MRD jest ujemny (zdefiniowany jako minimum 1 na 10^5 komórek jądrzastych) przy użyciu cytometrii przepływowej (Euro-Flow) i sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Ujemny status minimalnej choroby resztkowej (MRD) oceniano w aspiracie szpiku kostnego i określano przy poziomie czułości co najmniej 10^{-5} i 10^{-6} komórek jądrzastych przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Główna analiza negatywnej odpowiedzi MRD wykorzystywała poziom czułości 10^{-5}. Negatywność MRD określano na podstawie ≥ 1 ujemnej wartości MRD w ciągu 3 miesięcy przed osiągnięciem CR lub wyższej do czasu progresji/śmierci (włącznie) w oparciu o populację ITT. Oceny MRD będą również przeprowadzane u osób, u których w ostatniej ocenie uzyskano ujemny wynik MRD.
PFS2 (<i>Time to Second Objective Disease Progression</i>)	Czas od randomizacji do drugiej obiektywnej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze
TTR (<i>Time To Response</i>), w populacji ITT	Czas do odpowiedzi (TTR) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej dokumentacji częściowej odpowiedzi lub lepszej, w oparciu o IMWG. TTR analizowano w populacji osób z odpowiedzią w populacji ITT
DOR (<i>Duration Of Response</i>), w populacji ITT	Czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowano jako czas od pierwszej dokumentacji częściowej odpowiedzi lub lepszej do progresji choroby. DOR analizowano w populacji osób z odpowiedzią w populacji ITT
TTNT (<i>Time To Next Treatment</i>)	Czas od randomizacji do pierwszego dnia, w którym pacjent otrzymuje kolejne leczenie przeciwszpiczakowe
EFS (<i>Event-Free Survival</i>)	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwszpiczakowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, którekolwiek wystąpi wcześniej
HRQoL (<i>health related quality of life</i>)	Jakość życia związana ze zdrowiem zgłaszana przez pacjentów oraz objawy związane ze szpiczakiem mnogim mierzone kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 oraz EORTC-QLQ-MY20. Wyniki użyteczności zdrowotnej oceniane przez EQ-5D-5L.

5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analiza PFS wykonywana była w populacji ITT, czyli dla wszystkich pacjentów podanych randomizacji. Analiza uwzględniała wczesne zdarzenia PFS występujące między randomizacją, a infuzją ide-cel. Ocena PFS wykonywana przez niezależną komisję rewizyjną (IRC) na podstawie kryteriów IMWG.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla dwóch dat odcięcia danych – dla analizy *interim* (publikacja *Rodriguez-Otero 2023*) i analizy końcowej (publikacja *Ailawadhi 2024*). Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Punkt końcowy	ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)			

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Punkt końcowy		ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
PFS, populacja ITT, ocena BIRC	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	13,3 (11,8; 16,1)	4,4 (3,4; 5,9)	0,49 (0,38; 0,65), p<0,001
	6-mies. PFS	73%	40%	
	12-mies. PFS	55%	30%	
PFS, populacja mITT†	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	14,5 (12,2; 17,3)	4,4 (3,4; 5,9)	0,43 (0,33; 0,56)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja Ailawadhi 2024)				
PFS, analiza końcowa, populacja ITT, ocena BIRC	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	13,8 (11,8; 16,1)	4,4 (3,4; 5,8)	0,49 (0,38; 0,63), p<0,0001^
	18-mies. PFS (SE)	41% (3,2)	19% (3,8)	
PFS, analiza końcowa, populacja leczona	N	N=225	N=126	0,43 (0,34; 0,55)
	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	15,7 (12,5; 18,9)	4,4 (3,4; 5,8)	
PFS – analiza w podgrupach: liczba wcześniejszych linii terapii				
4 linie	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	11,2 (7,4; 15,2)	4,8 (3,2; 6,9)	-
3 linie	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	13,6 (10,2; 17,7)	3,4 (2,3; 5,7)	-
2 linie	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	16,2 (13,3; 20,9)	4,8 (3,2; 13,3)	-

^ wartość p z doniesienia konferencyjnego Einsele 2024;

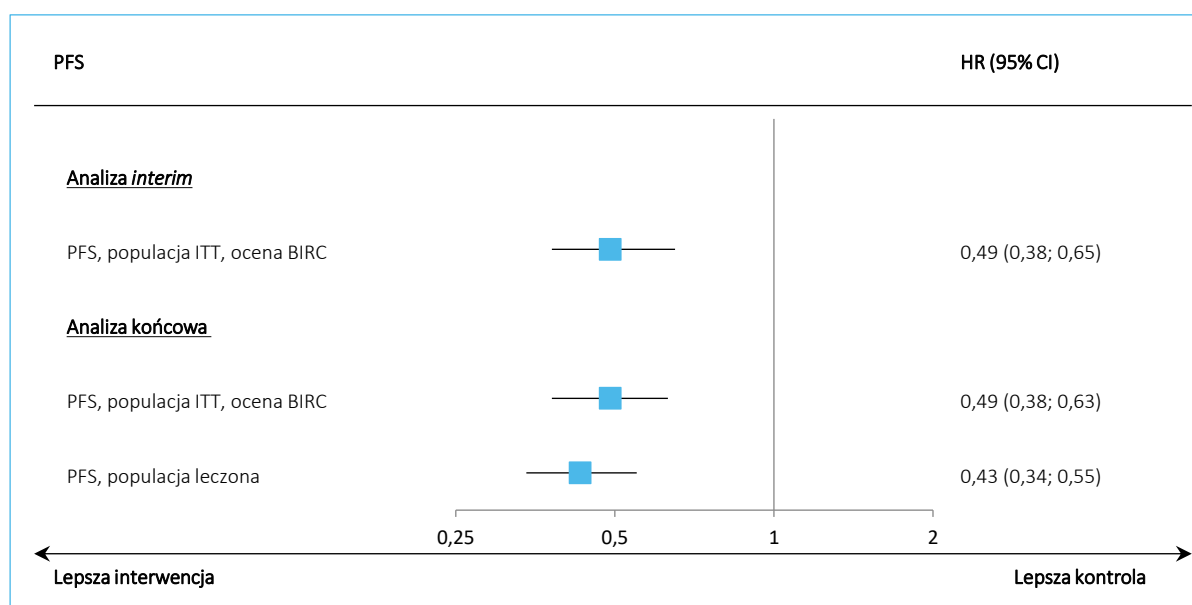
† dane z doniesienia konferencyjnego Scheid 2024a.

W okresie obserwacji o medianie 18,6 miesiąca (DCO 18.04.2022) dla analizy interim odnotowano 242 zdarzenia progresji choroby lub zgonu (84% udział informacyjny). W populacji ITT wykazano istotne wydłużenie PFS w grupie ide-cel względem grupy SOC – mediana 13,3 miesiący (95% CI: 11,8; 16,1) vs 4,4 miesiąca (95% CI: 3,4; 5,9). Oszacowany hazard względny wykazał istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie ide-cel w porównaniu do SOC, HR = 0,49 (95% CI: 0,38; 0,65), p < 0,001. Przeżycie 6-miesięczne wyniosło 73% w grupie ide-cel i 40% w grupie SOC, a 12-miesięczne odpowiednio 55% i 30%.

Mediana okresu obserwacji dla zaplanowanej analizy końcowej wyniosła 30,9 miesiący (DCO 28.04.2023). W tym okresie korzyść ze stosowania ide-cel została utrzymana od IA – odpowiednio mediany PFS 13,8 (95% CI: 11,8; 16,1) vs 4,4 (95% CI: 3,4; 5,8) miesiący. Oszacowany HR wyniósł 0,49 (95% CI: 0,38; 0,63), co stanowi 51%, istotną statystycznie redukcję ryzyka PD lub zgonu u chorych z grupy ide-cel względem SOC. 18-miesięczne PFS wyniosło 41% i 19% odpowiednio w grupach ide-cel i SOC. W populacji leczonej uzyskano podobne jak w populacji ITT, a nawet lepsze wyniki – mediana PFS wyniosła 15,7 mies. (95% CI: 12,5; 18,9) w grupie ide-cel w porównaniu z 4,4 mies. (95% CI: 3,4; 5,8) w grupie SOC, HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,55).

Korzyść z terapii ide-cel w zakresie wydłużania PFS obserwowano również u chorych po wielu wcześniejszych liniach leczenia (analiza końcowa), przy czym korzyść była większa u chorych na wcześniejszym etapie leczenia. U pacjentów po 4 wcześniejszych liniach leczenia mediana PFS wyniosła 11,2 mies. (95% CI: 7,4; 15,2) w grupie ide-cel w porównaniu do 4,8 mies. (95% CI: 3,2; 6,9) w grupie SOC; u pacjentów po 3 liniach terapii mediany PFS wyniosły odpowiednio 13,6 mies. (95% CI: 10,2; 17,7) i 3,4 mies. (95% CI: 2,3; 5,7), a największe wydłużenie mediany PFS w grupie ide-cel widoczne było u chorych po 2 wcześniejszych liniach leczenia 16,2 mies. (95% CI: 13,3; 20,9), podczas gdy w grupie SOC mediana PFS 4,8 mies. (95% CI: 3,2; 13,3).

Wykres 7. PFS, analiza *interim* i analiza końcowa; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.



5.4.1.1 PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji

W momencie analizy *interim* dla PFS przeprowadzono również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonej populacji ITT. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli – istotne statystycznie dane wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 20. PFS, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonej populacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Podgrupa	ide-cel			SOC			HR (95% CI)
	n	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)							
Populacja ogólna	149	254	13,3 (11,8; 16,1)	93	132	4,4 (3,4; 5,9)	0,51 (0,39; 0,66)

Podgrupa		ide-cel			SOC			HR (95% CI)
		n	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Grupa wiekowa	<65	93	150	12,7 (11,1; 17,2)	51	78	4,4 (3,2; 5,9)	0,57 (0,40; 0,80)
	≥65	56	104	13,3 (11,2; 16,6)	42	54	4,7 (3,0; 6,9)	0,43 (0,28; 0,64)
Grupa wiekowa	<65	93	150	12,7 (11,1; 17,2)	51	78	4,4 (3,2; 5,9)	0,57 (0,40; 0,80)
	65-74	49	92	13,3 (11,2; 17,4)	36	45	4,2 (3,0; 7,5)	0,42 (0,27; 0,65)
	75-84	7	12	13,2 (4,0; NE)	6	9	5,7 (0,9; NE)	0,59 (0,19; 1,78)
Region geograficzny	Am. Płn.	84	144	13,8 (11,3; 19,0)	60	82	4,7 (3,2; 6,1)	0,50 (0,36; 0,70)
	Europa	63	106	12,4 (10,6; 16,1)	32	45	3,9 (2,1; 6,5)	0,44 (0,28; 0,68)
	Japonia	2	4	NE (2,0; NE)	1	5	20,7 (NE; NE)	Nie obliczono
Płeć	Mężczyźni	92	156	13,8 (11,3; 17,2)	55	79	4,8 (3,5; 7,5)	0,53 (0,38; 0,75)
	Kobiety	57	98	12,0 (10,2; 17,7)	38	53	3,7 (2,8; 5,8)	0,47 (0,31; 0,71)
Rasa	Biała	101	172	13,6 (11,3; 17,2)	54	78	4,9 (3,0; 8,4)	0,52 (0,37; 0,73)
	Nie-biała	14	28	20,3 (11,1; 24,0)	18	27	6,9 (3,4; 20,7)	0,59 (0,29; 1,23)
Rasa	Biała	101	172	13,6 (11,3; 17,2)	54	78	4,9 (3,0; 8,4)	0,52 (0,37; 0,73)
	Azjatycka	4	7	11,1 (0,8; NE)	1	5	20,7 (NE; NE)	Nie obliczono
	Czarna/Afroamerykanie	8	18	20,3 (8,9; NE)	13	18	6,9 (3,7; 22,5)	0,50 (0,20; 1,23)
	Inna	2	3	17,7 (12,7; NE)	4	4	2,7 (1,6; NE)	Nie obliczono
Pochodzenie etniczne	Hiszpańskie lub latynoskie	5	11	7,2 (1,3; NE)	5	8	6,1 (1,0; NE)	0,21 (0,05; 0,93)
	Nie-hiszpańskie i latynoskie	109	188	13,8 (11,3; 16,2)	68	98	4,9 (3,5; 7,5)	0,56 (0,41; 0,76)
Oporność na klasę anty-CD38	Tak	143	242	12,5 (11,3; 15,1)	88	124	4,4 (3,2; 5,9)	0,51 (0,39; 0,67)
	Nie	6	12	19,0 (3,0; NE)	5	8	5,3 (0,6; NE)	0,40 (0,11; 1,40)
Oporność na daratumumab	Tak	143	242	12,5 (11,3; 15,1)	88	123	4,4 (3,2; 5,9)	0,51 (0,39; 0,67)
	Nie	6	12	19,0 (3,0; NE)	5	9	5,3 (0,6; NE)	0,40 (0,11; 1,40)
Oporność na dwie klasy leków (IMiD i PI)	Tak	106	169	11,2 (8,7; 12,7)	72	91	3,5 (2,9; 4,7)	0,47 (0,34; 0,63)
	Nie	43	85	17,3 (14,5; 22,6)	21	41	12,9 (4,3; NE)	0,65 (0,38; 1,11)
Oporność na trzy klasy leków	Tak	103	164	11,2 (8,7; 12,5)	70	89	3,5 (2,9; 4,7)	0,46 (0,34; 0,62)
	Nie	46	90	17,3 (14,5; 22,6)	23	43	12,9 (4,3; 22,5)	0,65 (0,39; 1,09)
Oporność na pięć klas leków	Tak	12	15	3,9 (2,0; 12,0)	3	5	3,0 (1,0; NE)	0,63 (0,17; 2,33)
	Nie	137	239	13,8 (11,9; 16,6)	90	127	4,7 (3,4; 5,9)	0,49 (0,37; 0,64)
Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	I lub II	113	200	14,7 (12,1; 17,3)	78	108	4,4 (3,2; 5,9)	0,48 (0,36; 0,64)
	III	27	31	5,2 (1,8; 7,2)	8	14	3,0 (0,8; 6,1)	0,86 (0,39; 1,92)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

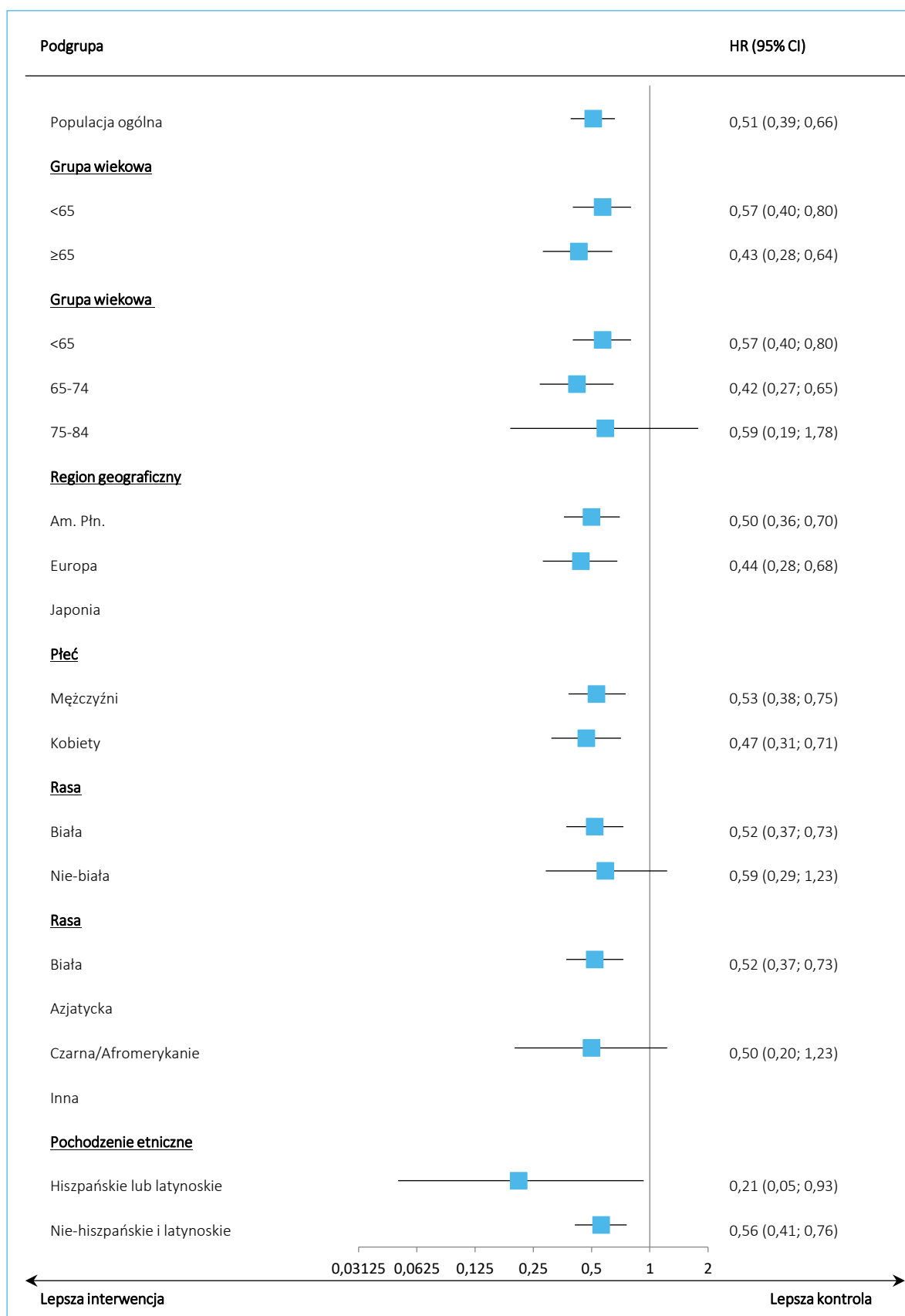
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Podgrupa		ide-cel			SOC			HR (95% CI)
		n	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Obciążenie nowotworem	<50%	99	172	14,1 (12,0; 17,2)	60	90	4,2 (3,2; 6,5)	0,47 (0,34; 0,65)
	≥50%	44	71	11,0 (7,2; 16,2)	28	34	4,9 (2,3; 10,1)	0,60 (0,37; 0,97)
Plazmocyto- toma pozasz- pikowa	Tak	48	61	7,2 (4,0; 11,8)	28	32	2,0 (1,3; 3,0)	0,40 (0,25; 0,65)
	Nie	100	192	16,1 (12,7; 19,8)	65	100	5,9 (4,3; 10,1)	0,51 (0,37; 0,70)
Liczba wcze- śniejszych schematów leczenia	2	41	78	15,1 (12,7; 19,7)	26	39	4,8 (3,2; 13,3)	0,51 (0,31; 0,84)
	3 lub 4	108	176	12,0 (10,2; 14,7)	67	93	4,2 (3,0; 5,9)	0,51 (0,37; 0,69)
Liczba wcze- śniejszych schematów leczenia	2	41	78	15,1 (12,7; 19,7)	26	39	4,8 (3,2; 13,3)	0,51 (0,31; 0,84)
	3	57	95	12,5 (10,8; 17,7)	37	49	3,2 (2,3; 5,7)	0,44 (0,29; 0,68)
	4	51	81	11,2 (7,4; 14,1)	30	44	4,9 (3,2; 6,9)	0,58 (0,36; 0,92)
Nieprawidł- owości cyto- genetyczne wysokiego ryzyka	Obecne	65	107	11,9 (8,0; 14,5)	42	61	4,2 (2,4; 5,7)	0,61 (0,41; 0,90)
	Nieobecne lub niewiadomo	84	147	14,7 (12,0; 17,7)	51	71	4,8 (3,4; 7,5)	0,44 (0,31; 0,63)

Korzyści w zakresie przeżycia bez progresji choroby w przypadku terapii ide-cel były konsekwentnie obserwowane we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym tych zdefiniowanych na podstawie wieku, rasy, liczby poprzednich schematów leczenia lub obecności lub braku wysokiego ryzyka nieprawidłowości cytogenetycznych, choroby pozaszpikowej, dużego obciążenia guzem lub statusu oporności na leczenie trzema klasami leków. Istotnie statystycznie różnice między grupami wykazano prawie dla wszystkich wyróżnionych podgrup, a w przypadku podgrup dla których oszacowany HR nie przekroczył progu istotności statystycznej, wynikać to mogło z małej liczebności (ale każdorazowo obserwowane wyniki liczbowo wskazywały na korzyść ide-cel).

Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych.

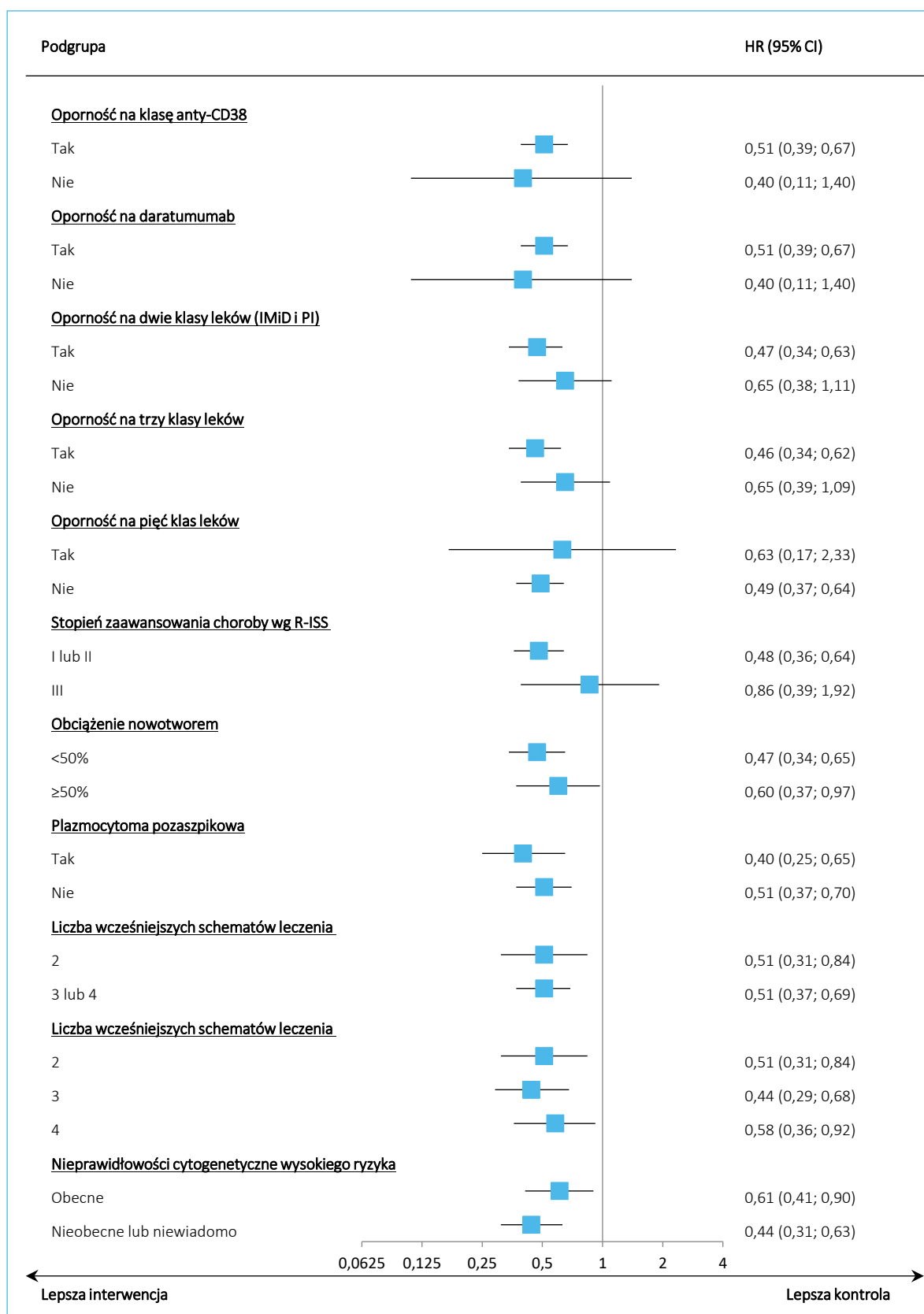
Wykres 8. PFS, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.



Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykres 9. PFS , analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki klinicznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.



IMiD – lek immunomodulujący; PI – inhibitor proteasomu.

5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy, analizowany dopiero w przypadku wykazania istotnych różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego – PFS, oraz dla ORR (analiza hierarchiczna). Należy zaznaczyć, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu dostarczenia ostatecznych wniosków dotyczących OS. Nawet przy uzyskaniu 100% dojrzałości danych (222 zdarzeń OS), zapewniało by jedynie 50% moc w populacji ITT w analizie końcowej.

W momencie pierwszego odcięcia danych, 18.04.2022, dane dotyczące całkowitego przeżycia były nie-dojrzałe i pozostały zaślepione. Analiza OS była możliwa dopiero w trakcie drugiego odcięcia danych dla końcowej analizy PFS (28.04.2023), przy medianie okresu obserwacji równej 30,9 miesięcy, po wystąpieniu wystarczającej liczby zgonów. Wyniki analizy przeżycia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie całkowite; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Punkt końcowy		ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja Ailawadhi 2024)				
OS, IA, populacja ITT, ocena BIRC	Mediana OS (95% CI) [mies.]	41,4 (30,9; NO)	37,9 (23,4; NO)	1,01 (0,73; 1,40)
	≤6 mies.			1,86 (0,88; 3,91)
	>6 mies.			0,85 (0,59; 1,23)
OS, analiza z dopasowaniem na <i>cross-over</i> , model Weibulla		41,4 (30,9; NO)	23,4 (17,9; NO)	0,72 (0,49; 1,01)
OS, analiza z dopasowaniem na <i>cross-over</i> , model RPSFT, populacja ITT		41,4 (30,9; NO)	27,6 (21,7; NO)	0,87 (0,58; 1,88)
OS, analiza z dopasowaniem na <i>cross-over</i> , model IPCW, populacja ITT				0,74 (0,51; 1,22)
OS, populacja leczona, analiza bez dopasowania na <i>cross-over</i>	Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO	NO	0,83 (0,58; 1,18)
OS – analiza w podgrupach: liczba wcześniejszych linii terapii				
4 linie	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (32,8; NO)	NO (37,9; NO)	-
3 linie	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	39,5 (27,2; NO)	27,6 (17,9; NO)	-
2 linie	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	30,9 (14,9; NO)	23,4 (15,6; NO)	-

NO – nie osiągnięto.

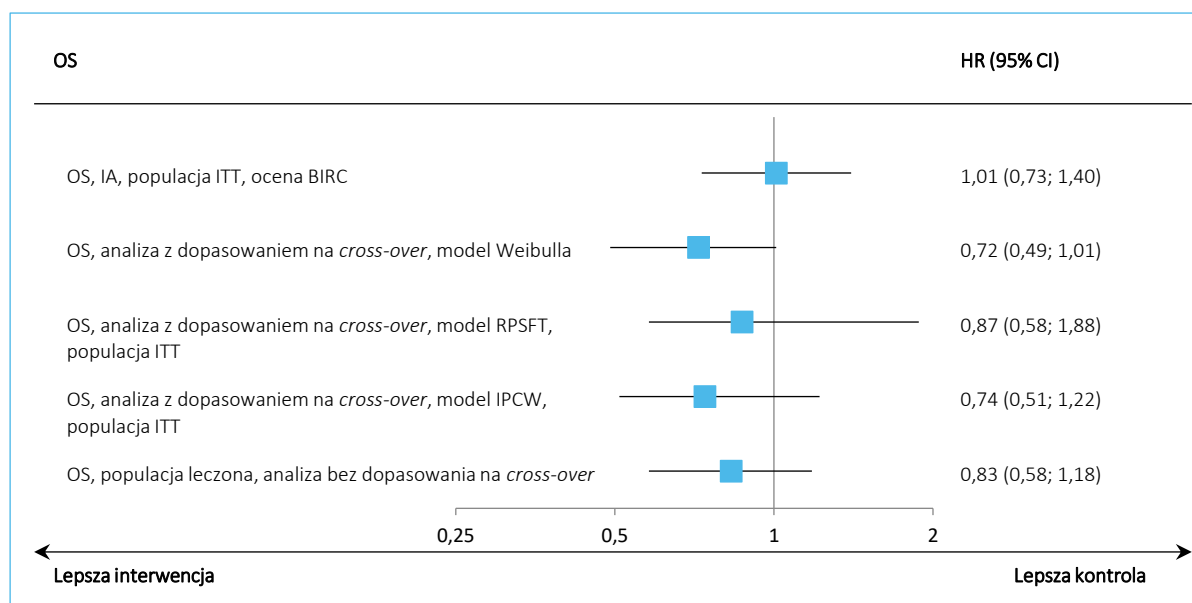
Pierwszą analizę interim dla OS, predefiniowaną w protokole, przeprowadzono w momencie drugiego odcięcia danych dla końcowej analizy PFS (28.04.2023), przy medianie okresu obserwacji równej 30,9 miesięcy, po wystąpieniu 74% wszystkich zaplanowanych zdarzeń OS w populacji ITT (164/222; ide-cel, n=106, SOC, n=58). Większość zdarzeń była spowodowana PD (ide-cel, n=64/106 [60%]; SOC, n=37/58

[64%], Tabela 48), a zdarzenia spowodowane AEs były podobnej częstości w obu ramionach (odpowiednio $n=17$ [7%] vs $n=8$ [6%]). Spośród 17 zdarzeń spowodowanych AE w ramieniu ide-cel, 3 wystąpiły w trakcie/po randomizacji, ale przed infuzją ide-cel, a 14 wystąpiło w trakcie/po infuzji ide-cel.

Mediana OS wyniosła 41,4 miesiąca (95% CI: 30,9; nie osiągnięto) w grupie ide-cel w porównaniu do 37,9 miesięcy (95% CI: 23,4; nie osiągnięto) w grupie SOC. Na tym etapie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku zgonu, HR = 1,01 (95% CI: 0,73; 1,40). Należy jednak zaznaczyć, analiza OS była zakłócona przez *crossover* pacjentów z grupy SOC (po wystąpieniu potwierdzonej progresji choroby) do terapii ide-cel. W momencie odcięcia danych 56% (74/132) pacjentów w ramieniu SOC otrzymało ide-cel jako kolejną terapię (*crossover*) po potwierdzonej przez niezależną komisję progresji choroby, już 2,9 miesiąca od randomizacji (mediana 8,1 mies.; zakres: 2,9-36,7; IQR: 5,3-16,3). Analizy uwzględniające dopasowanie na *crossover* wykazały korzystny trend wskazujący na wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących ide-cel w porównaniu z terapią standardową: HR = 0,72 (95% CI: 0,49; 1,01) w analizie modelem Weibulla, HR = 0,87 (0,58; 1,88) w modelu RPSFT, HR = 0,74 (0,51; 1,22) dla analizy *post-hoc* modelem IPCW.

Analiza OS w populacji leczonej (analiza bez dopasowania na *cross-over*) wykazała korzystny dla ide-cel trend w wydłużaniu życia względem SOC, HR = 0,83 (95% CI: 0,58; 1,18).

Wykres 10. OS, analiza *interim*; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.



Autorzy badania przeprowadzili analizę HR dla OS w odcinkach czasowych: ≤ 6 miesięcy, >6 do ≤ 12 miesięcy, lub >12 miesięcy od randomizacji (po 15 miesiącach, kiedy krzywe przeżycia Kaplan-Meiera przecięły się). Wskaźniki zgonów były liczbowo wyższe w ramieniu ide-cel w porównaniu do SOC w

pierwszych 6 miesiącach (ide-cel, 12% [n = 30/254]; SR, 7% [n = 9/132], Tabela 23), analiza współczynnika ryzyka zgonu w odcinkach czasowych odzwierciedlała tę różnicę liczbową we wczesnych zgonach – oszacowane HR ide-cel w porównaniu z SOC wyniosły 1,86 (95% CI: 0,88; 3,91) w pierwszych 6 miesiącach i 0,85 (95% CI: 0,59; 1,23) po 6 miesiącach od randomizacji. Autorzy zaznaczają, że zwiększona częstość wczesnych zgonów – przed otrzymaniem wlewu ide-cel, wynika głównie z procesu produkcji ide-cel. Mediana czasu od leukaferazy do uwolnienia produktu komórek CAT-R była podobna u pacjentów, którzy zmarli w okresie ≤6 miesięcy od randomizacji i populacji ITT (odpowiednio 35 dni [zakres: 25-85] i 34 dni [zakres: 24-102]). W ramieniu ide-cel większość wczesnych zgonów (17/30; 57%) wystąpiła u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymali leczenia ide-cel; spośród tych 17 pacjentów, 13 zmarło z powodu progresji choroby (Tabela 22). W przeciwieństwie do tego, wśród pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel, częstość wczesnych zgonów były podobne w obu ramionach badania (ide-cel, 5% [13/254]; SOC, 7% [9/132]). Większość wczesnych zgonów była spowodowana progresją choroby lub powikłaniami związanymi z chorobą (ide-cel, 18/30 [60%] vs SOC, 6/9 [67%]); a częstość zgonów spowodowanych AEs była podobna (ide-cel, 3% vs SOC, 2%). Autorzy badania przeanalizowali grupę chorych, którzy zmarli w okresie ≤6 miesięcy od randomizacji – pacjenci ci wyjściowo charakteryzowali się wyższym ryzykiem choroby podstawowej związanym z gorszym rokowaniem w porównaniu z populacją ITT (Tabela 24). Większość wczesnych zgonów w ramieniu ide-cel wystąpiła u pacjentów, którzy nie otrzymali wlewu ide-cel, przeprowadzono więc analizę OS w populacji leczonej – w żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta, z oszacowany hazard względny wystąpienia zgonu wykazywał liczbową tendencję na korzyść terapii ide-cel: HR = 0,83 (95% CI: 0,58; 1,18) [analiza nieskorygowana o *crossover*].

Korzyści w wydłużaniu OS w przypadku ide-cel vs SOC obserwowano niezależnie od liczby wcześniejszych linii terapii (choć większe korzyści obserwowano w przypadku mniejszej liczby wcześniejszych terapii). W podgrupie pacjentów z 2 wcześniejszymi liniami terapii mediana OS w grupie ide-cel nie została osiągnięta (95% CI: 32,8; nie osiągnięto) vs mediana nie osiągnięta (95% CI: 37,9; nie osiągnięto) w grupie SOC, u pacjentów z 3 wcześniejszymi liniami terapii mediany wyniosły odpowiednio 39,5 mies. (95% CI: 27,2; nie osiągnięto) vs 27,6 miesięcy (95% CI: 17,9; nie osiągnięto) i u chorych z 4 wcześniejszymi liniami terapii odpowiednio 30,9 miesięcy (95% CI: 14,9; nie osiągnięto) vs 23,4 miesiące (95% CI: 15,6; nie osiągnięto).

Wpływ późniejszego leczenia ide-cel zbadano u 82 pacjentów z ramienia SOC, którzy po progresji otrzymali wlew ide-cel w porównaniu z 25 pacjentami, którzy nie otrzymali takiego leczenia; jednak należy zaznaczyć, że analiza mogła podlegać błędowi statystycznemu. Mediana przeżycia po progresji w

ramieniu SOC u pacjentów, którzy przeszli na ide-cel nie została osiągnięta (95% CI: 24,2; nie osiągnięto) i 10,0 (95% CI: 6,9; 16,6) miesięcy u pacjentów, którzy tego nie zrobili.

Tabela 22. Podsumowanie zgonów pacjentów, którzy zmarli w ciągu 6 miesięcy od randomizacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Zgony	ide-cel N=254	SOC N=132
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)		
Pacjenci, którzy zmarli w ciągu 6 miesięcy od randomizacji	30 (12%)	9 (7%)
Pierwotna przyczyna zgonu:		
– Zgon z powodu AE (nieokreślony inaczej)	8 (3%)	3 (2%)
– Zgon z powodu choroby nowotworowej lub jej powikłań	18 (7%)	6 (5%)
– Zgon z innej przyczyny*	4 (2%)	0
Pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia w ramach badania i zmarli	17 (7%)	0
Pierwotna przyczyna zgonu:		
– Zgon z powodu AE (nieokreślony inaczej)	3 (1%)	0
– Zgon z powodu choroby nowotworowej lub jej powikłań	13 (5%)	0
– Zgon z innej przyczyny	1 (<1%)	0
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie w ramach badania i zmarli	13 (5%)	9 (7%)
Pierwotna przyczyna zgonu:		
– Zgon z powodu AE (nieokreślony inaczej)	5 (2%)	3 (2%)
– Zgon z powodu choroby nowotworowej lub jej powikłań	5 (2%)	6 (5%)
– Zgon z innej przyczyny	3 (1%)	0

* Wszystkie 4 przypadki „zgonu z innej przyczyny” w grupie ide-cel zgłoszono dosłownie jako „nieznane”, co zakodowano w ramach klasy układów i narządów „ogólne zaburzenia i stan w miejscu podania”.

Tabela 23. Zgony w poszczególnych okresach po randomizacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Okres czasu	ide-cel N=254	SOC N=132
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)		
0 do ≤6 mies.	30 (12%)	9 (7%)
>6 mies. do 12 mies.	33 (13%)	16 (12%)
>12 mies.	43 (17%)	33 (25%)
Ogółem	106 (42%)	58 (44%)

Tabela 24. Zgony w poszczególnych okresach po randomizacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Okres czasu		ide-cel N=254		SOC N=132	
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi</i> 2024)					
Stopień zaawansowania choroby według R-ISS	I	0	50 (20%)	0	26 (20%)
	II	21 (70%)	150 (59%)	7 (78%)	82 (62%)
	III	9 (30%)	31 (12%)	2 (22%)	14 (11%)
	bd./nieznany	0	23 (9%)	0	10 (8%)
Nieprawidłowości cytogenetyczne	Wysokie ryzyko	21 (70%)	107 (42%)	6 (67%)	61 (46%)
	Nie-wysokie ryzyko	9 (30%)	114 (45%)	3 (33%)	55 (42%)
	Niemożliwe do oceny/bd.	0	33 (13%)	0	16 (12%)
Choroba pozaszpikowa	Tak	12 (40%)	61 (24%)	3 (33%)	32 (24%)
	Nie	17 (57%)	192 (76%)	6 (67%)	100 (76%)
	bd./nieznany	1 (3%)	1 (<1%)	0	0
Obciążenie nowotworem	Małe	13 (43%)	172 (68%)	6 (67%)	90 (68%)
	Duże	14 (47%)	71 (28%)	2 (22%)	34 (26%)
	bd./nieznany	3 (10%)	11 (4%)	1 (11%)	8 (6%)
Stężenie albuminy <3,5 g/dl		7 (23)	27 (11%)	2 (22%)	14 (11%)
Stężenie β2-mikroglobuliny ≥5,5 mg/l		9 (30)	38 (15%)	2 (22%)	19 (14%)
Dehydrogenaza mleczanowa jednostki/l >GGN	Tak	18 (60%)	89 (35%)	8 (89%)	52 (39%)
	Nie	12 (40%)	165 (65%)	1 (11%)	80 (61%)
Oporność na trzy klasy leków	Tak	26 (87%)	164 (65%)	7 (78%)	89 (67%)
	Nie	4 (13%)	90 (35%)	2 (22%)	43 (33%)
Czas do progresji choroby w trakcie ostatniej terapii przeciwnowotworowej, mediana (zakres) [mies.]		4,6 (1,1-21)	7,1 (0,7-67,7)	3,6 (0,4-22,5)	6,9 (0,4-66,0)

5.4.3 Odpowiedź obiektywna (ORR)

Odpowiedź na leczenie stanowiła w badaniu *KarMMa-3* drugorzędowy punkt końcowy, oceniana była przez niezależną zaślepioną komisję BIRC w populacji ITT wg ściśle określonych kryteriów. Wyróżniono częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), na którą składały się przynajmniej częściowa odpowiedź (odpowiedź częściowa [PR], bardzo dobra odpowiedź częściowa [VGPR], odpowiedź całkowita [CR] i rygorystyczna odpowiedź całkowita [sCR]) oraz częstość odpowiedzi całkowitej (CRR) – czyli CR + sCR. Ponadto wyróżniono również minimalną odpowiedź (minR), chorobę stabilną (StD), progresję choroby (PD). Wyniki zawiera tabela poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 25. Odpowiedź obiektywna i najlepsza odpowiedź na leczenie; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Punkt końcowy	ide-cel N=254	SOC N=132	OR (95% CI) ^A	RB (95% CI) [*]	RD (95% CI) [*]
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)					
Odpowiedź obiektywna, n (%) [95% CI]					
ORR, populacja ITT, ocena BIRC	181 (71,3%) [66%; 77%]	55 (41,7%) [33%; 50%]	3,47 (2,24; 5,39); p<0,001	1,71 (1,38; 2,12) p < 0,0001	0,30 (0,20; 0,40) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
ORR, populacja mITT [†]	180*/225 (80%)	55*/126 (44%)	–	1,83 (1,49; 2,26) p < 0,0001	0,36 (0,26; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
CRR, populacja ITT, ocena BIRC	98 (38,6%) [33%; 45%]	7 (5,3%) [2,3%; 9%]	–	7,28 (3,48; 15,21) p < 0,0001	0,33 (0,26; 0,40) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001
CRR, populacja mITT [†]	99*/225 (44%)	8*/126 (6%)	–	6,93 (3,49; 13,77) p < 0,0001	0,38 (0,30; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Najlepsza odpowiedź, n (%)					
sCR	90 (35,4%)	6 (4,5%)	–	7,80 (3,51; 17,33) p < 0,0001	0,31 (0,24; 0,38) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
CR	8 (3,1%)	1 (0,8%)	–	4,16 (0,53; 32,89) p = 0,1769	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0722
VGPR	55 (21,7%)	13 (9,8%)	–	2,20 (1,25; 3,87) p = 0,0064	0,12 (0,05; 0,19) NNH = 9 (6; 22) p = 0,0013
PR	28 (11,0%)	35 (26,5%)	–	0,42 (0,27; 0,65) p = 0,0001	-0,15 (-0,24; -0,07) NNT = 7 (5; 15) p = 0,0003
minR	4 (2%)	9 (7%)	–	0,23 (0,07; 0,74) p = 0,0132	-0,05 (-0,10; -0,01) NNT = 20 (11; 148) p = 0,0244
StD	31 (12%)	48 (36%)	–	0,34 (0,23; 0,50) p < 0,0001	-0,24 (-0,33; -0,15) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
PD	24 (9%)	10 (8%)	–	1,25 (0,61; 2,53) p = 0,5403	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5248
NO	14 (6%)	10 (8%)	–	0,73 (0,33; 1,59) p = 0,4264	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4466
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)					
Odpowiedź obiektywna, n (%) [95% CI]					
ORR, populacja ITT, ocena BIRC	181 (71%) [66; 77]	56 (42%) [34; 51]	3,44 (2,20; 5,40); Różnica częstości: 29 (95% CI: 19; 39)	1,68 (1,36; 2,08) p < 0,0001	0,29 (0,19; 0,39) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001

Punkt końcowy	ide-cel N=254	SOC N=132	OR (95% CI) [^]	RB (95% CI) [*]	RD (95% CI) [*]
CRR, populacja ITT, ocena BIRC	111 (44%) [38; 50]	7 (5%) [2; 9]	Różnica częstości: 38 (95% CI: 31; 45)	8,24 (3,95; 17,17) p < 0,0001	0,38 (0,31; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
CR w 24 mies., n (%)	50 (20%)	5 (4%)	–	5,20 (2,12; 12,72) p = 0,0003	0,16 (0,10; 0,22) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
Najlepsza odpowiedź, n (%)					
sCR	103 (41%)	6 (5%)	–	8,92 (4,03; 19,77) p < 0,0001	0,36 (0,29; 0,43) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
CR	8 (3%)	1 (1%)	–	4,16 (0,53; 32,89) p = 0,1769	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0722
VGPR	45 (18%)	15 (11%)	–	1,56 (0,90; 2,69) p = 0,1104	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,0823
PR	25 (10%)	34 (26%)	–	0,38 (0,24; 0,61) p < 0,0001	-0,16 (-0,24; -0,08) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0002
minR	4 (2%)	8 (6%)	–	0,26 (0,08; 0,85) p = 0,0254	-0,04 (-0,09; 0,00) NNT = 23 (12; 731) p = 0,0432
StD	31 (12%)	49 (37%)	–	0,33 (0,22; 0,49) p < 0,0001	-0,25 (-0,34; -0,16) NNT = 5 (3; 7) p < 0,0001
PD	24 (9%)	10 (8%)	–	1,25 (0,61; 2,53) p = 0,5403	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5248
NO	14 (6%)	9 (7%)	–	0,81 (0,36; 1,82) p = 0,6070	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6180

[^] efekt obliczony przez autorów badania;

^{*} obliczono na podstawie dostępnych danych;

[†] dane z doniesienia konferencyjnego *Scheid 2024a*;

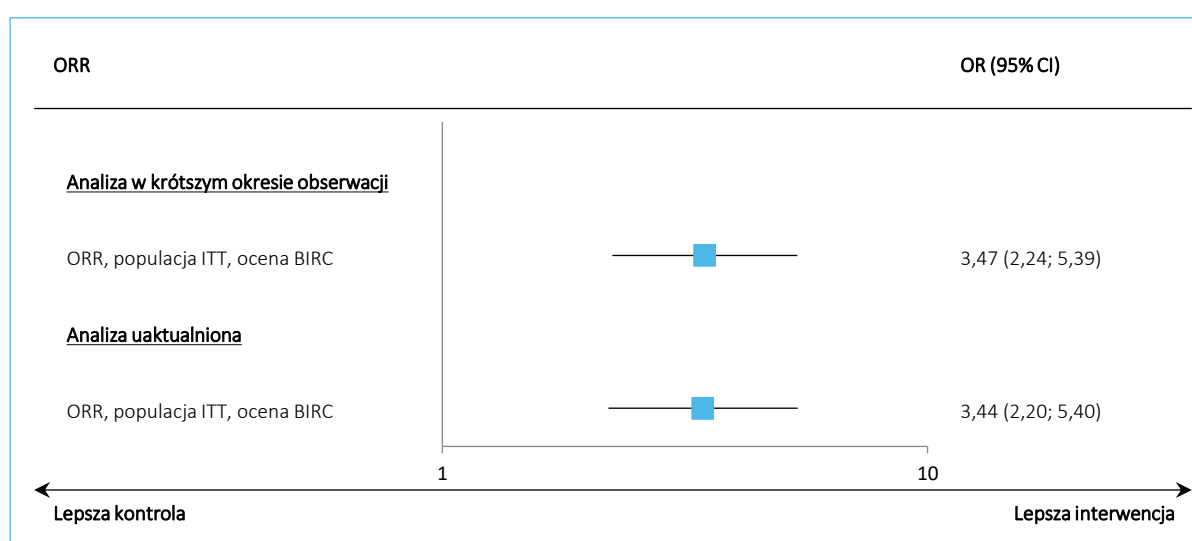
CR – odpowiedź całkowita; minR – minimalna odpowiedź; NO – odpowiedź nie mogła być oceniona albo nie była zgłoszona; PD – progresja choroby; PR – odpowiedź częściowa; sCR – rygorystyczna całkowita odpowiedź; StD – choroba stabilna; VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa.

Istotną statystycznie korzyść ide-cel w zwiększaniu prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi wykazano już w pierwszym odcięciu danych (w momencie analizy *interim* dla PFS), w której wykazano istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania ORR w grupie ide-cel względem SOC, OR = 3,47 (2,24; 5,39); p < 0,001. W dłuższym okresie obserwacji potwierdzono te obserwacje, częstość ORR była znamienne większa w grupie ide-cel niż SOC, odpowiednio 71% vs 42%, oszacowany przez autorów badania iloraz szans był istotny statystycznie: OR = 3,44 (95% CI: 2,20; 5,40). Istotnie większą korzyść ze stosowania ide-cel względem SOC potwierdzono w obliczeniach własnych – wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwo uzyskania ORR w grupie ide-cel vs SOC, RB = 1,68 (95% CI: 1,36; 2,08), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Współczynnik częstości odpowiedzi całkowitej również był znamienne większy w grupie ide-cel względem SOC, 44% vs 5%, a oszacowana korzyść względna

ponad ośmiokrotnie większa: $RB = 8,24$ (95% CI: 3,95; 17,17), $p < 0,0001$, $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4). W grupie ide-cel największy udział w odsetku ORR miała rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR), raportowana u 41% chorych z tej grupy w porównaniu do 5% w grupie SOC, $RB = 8,92$ (95% CI: 4,03; 19,77), $p < 0,0001$, $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4).

Odpowiedź całkowitą w 24 miesiącu stwierdzono u 20% chorych z grupy ide-cel i 4% z grupy SOC, oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia CR w tym okresie było istotnie statystycznie większe w grupie ide-cel: $RB = 5,20$ (95% CI: 2,12; 12,72), $p = 0,0003$, $NNT = 7$ (95% CI: 5; 10).

Wykres 11. ORR (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.



5.4.3.1 ORR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji

W momencie analizy *interim* dla PFS przeprowadzono również analizę ORR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonej populacji ITT. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli – istotne statystycznie dane wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 26. ORR, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Podgrupa	ide-cel		SOC		OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n	N	n	N			
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)							
Populacja ogólna	181	254	55	132	3,47 (2,24; 5,39)	1,71 (1,38; 2,12) p < 0,0001	0,30 (0,20; 0,40) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001

Podgrupa		Idea-cel		SOC		OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n	N	n	N			
Grupa wiekowa	<65	101	150	32	78	2,96 (1,68; 5,22)	1,64 (1,23; 2,19) p = 0,0008	0,26 (0,13; 0,40) NNH = 4 (3; 8) p < 0,0001
	≥65	80	104	23	54	4,49 (2,22; 9,11)	1,81 (1,30; 2,50) p = 0,0004	0,34 (0,19; 0,50) NNH = 3 (3; 6) p < 0,0001
Grupa wiekowa	<65	101	150	32	78	2,96 (1,68; 5,22)	1,64 (1,23; 2,19) p = 0,0008	0,26 (0,13; 0,40) NNH = 4 (3; 8) p < 0,0001
	65-74	71	92	21	45	3,86 (1,80; 8,28)	1,65 (1,19; 2,30) p = 0,0029	0,31 (0,14; 0,47) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0004
	75-84	9	12	2	9	10,50 (1,36; 81,05)	3,38 (0,95; 11,96) p = 0,0595	0,53 (0,16; 0,89) NNH = 2 (2; 7) p = 0,0047
Region geograficzny	Am. Płn.	102	144	34	82	3,43 (1,94; 6,05)	1,71 (1,29; 2,26) p = 0,0002	0,29 (0,16; 0,42) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
	Europa	77	106	19	45	3,63 (1,75; 7,54)	1,72 (1,20; 2,47) p = 0,0032	0,30 (0,14; 0,47) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0004
	Japonia	2	4	2	5	Nie obliczano	1,25 (0,29; 5,35) p = 0,7635	0,10 (-0,55; 0,75) p = 0,7635
Płeć	Mężczyźni	113	156	36	79	3,14 (1,78; 5,52)	1,59 (1,23; 2,06) p = 0,0005	0,27 (0,14; 0,40) NNH = 4 (3; 8) p < 0,0001
	Kobiety	68	98	19	53	4,06 (2,00; 8,22)	1,94 (1,32; 2,84) p = 0,0007	0,34 (0,18; 0,49) NNH = 3 (3; 6) p < 0,0001
Rasa	Biała	122	172	35	78	3,00 (1,72; 5,22)	1,58 (1,21; 2,06) p = 0,0007	0,26 (0,13; 0,39) NNH = 4 (3; 8) p < 0,0001
	Nie-biała	23	28	13	27	3,95 (1,22; 12,81)	1,71 (1,11; 2,62) p = 0,0144	0,34 (0,10; 0,58) NNH = 3 (2; 10) p = 0,0047
Rasa	Biała	122	172	35	78	3,00 (1,72; 5,22)	1,58 (1,21; 2,06) p = 0,0007	0,26 (0,13; 0,39) NNH = 4 (3; 8) p < 0,0001
	Azjatycka	4	7	2	5	Nie obliczano	1,43 (0,41; 4,99) p = 0,5762	0,17 (-0,39; 0,74) p = 0,5518
	Czarna/Afro-amerykanie	16	18	10	18	6,40 (1,12; 36,44)	1,60 (1,03; 2,50) p = 0,0381	0,33 (0,06; 0,60) NNH = 3 (2; 17) p = 0,0162
	Inna	2	3	1	4	Nie obliczano	2,67 (0,41; 17,42) p = 0,3056	0,42 (-0,26; 1,10) p = 0,2309

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Podgrupa		ide-cel		SOC		OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n	N	n	N			
Pochodzenie etniczne	Hiszpańskie lub latyno-skie	9	11	4	8	4,50 (0,57; 35,52)	1,64 (0,78; 3,45) p = 0,1962	0,32 (-0,10; 0,73) p = 0,1327
	Nie-hiszpańskie i latyno-skie	134	188	44	98	3,05 (1,83; 5,08)	1,59 (1,25; 2,01) p = 0,0001	0,26 (0,15; 0,38) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Oporność na klasę anty-CD38	Tak	172	242	51	124	3,52 (2,24; 5,53)	1,73 (1,38; 2,16) p < 0,0001	0,30 (0,20; 0,40) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
	Nie	9	12	4	8	3,00 (0,42; 20,15)	1,50 (0,70; 3,23) p = 0,2996	0,25 (-0,17; 0,67) p = 0,2482
Oporność na daratumumab	Tak	172	242	51	123	3,47 (2,20; 5,46)	1,71 (1,37; 2,15) p < 0,0001	0,30 (0,19; 0,40) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
	Nie	9	12	4	9	3,75 (0,59; 23,94)	1,69 (0,76; 3,76) p = 0,2000	0,31 (-0,10; 0,71) p = 0,1409
Oporność na dwie klasy leków (IMiD i PI)	Tak	108	169	29	91	3,79 (2,20; 6,50)	2,01 (1,45; 2,76) p < 0,0001	0,32 (0,20; 0,44) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
	Nie	73	85	26	41	3,51 (1,45; 8,47)	1,35 (1,06; 1,74) p = 0,0165	0,22 (0,06; 0,39) NNH = 5 (3; 17) p = 0,0076
Oporność na trzy klasy leków	Tak	105	164	28	89	3,88 (2,24; 6,72)	2,04 (1,47; 2,82) p < 0,0001	0,33 (0,20; 0,45) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
	Nie	76	90	27	43	3,22 (1,39; 7,46)	1,34 (1,05; 1,72) p = 0,0185	0,22 (0,05; 0,38) NNH = 5 (3; 19) p = 0,0091
Oporność na pięć klas leków	Tak	8	15	1	5	4,57 (0,41; 51,14)	2,67 (0,43; 16,39) p = 0,2897	0,33 (-0,10; 0,77) p = 0,1305
	Nie	173	239	54	127	3,54 (2,26; 5,57)	1,70 (1,37; 2,11) p < 0,0001	0,30 (0,20; 0,40) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	I lub II	151	200	45	108	4,31 (2,62; 7,11)	1,81 (1,43; 2,30) p < 0,0001	0,34 (0,23; 0,45) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
	III	14	31	4	14	2,06 (0,53; 8,01)	1,58 (0,63; 3,94) p = 0,3265	0,17 (-0,13; 0,46) p = 0,2694
Obciążenie nowotworem	<50%	128	172	35	90	4,57 (2,65; 7,88)	1,91 (1,46; 2,52) p < 0,0001	0,36 (0,24; 0,48) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
	≥50%	46	71	18	34	1,64 (0,71; 3,75)	1,22 (0,85; 1,75) p = 0,2720	0,12 (-0,08; 0,32) p = 0,2485
Plazmocytoma pozaszpikowa	Tak	34	61	6	32	5,46 (1,96; 15,15)	2,97 (1,40; 6,33) p = 0,0047	0,37 (0,19; 0,55) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

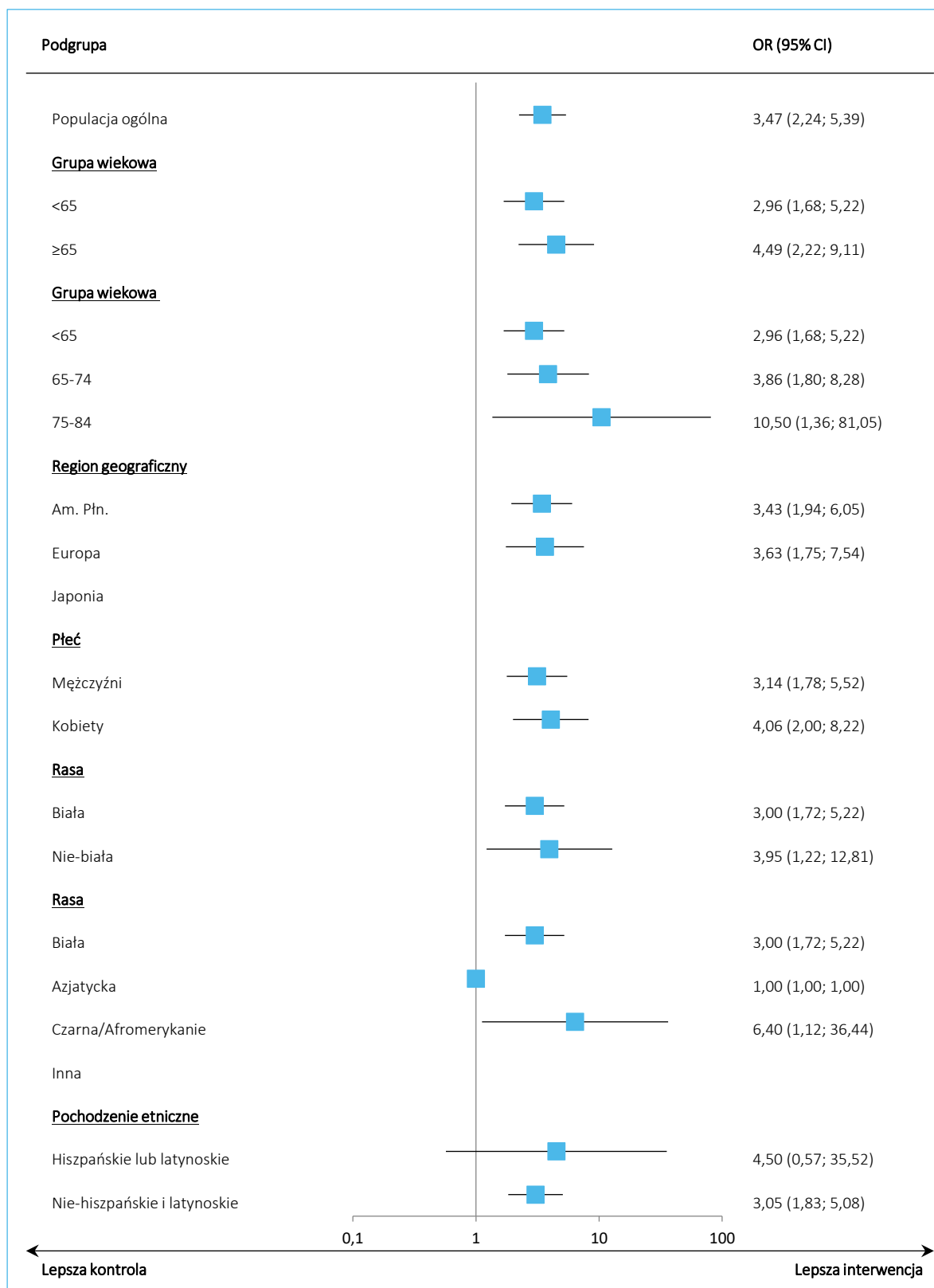
Podgrupa		ide-cel		SOC		OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n	N	n	N			
Liczba wcześniejszych schematów leczenia	Nie	147	192	49	100	3,40 (2,03; 5,69)	1,56 (1,26; 1,94) p < 0,0001	0,28 (0,16; 0,39) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
	2	58	78	20	39	2,76 (1,23; 6,18)	1,45 (1,04; 2,02) p = 0,0285	0,23 (0,05; 0,42) NNH = 5 (3; 22) p = 0,0142
	3 lub 4	123	176	35	93	3,85 (2,27; 6,53)	1,86 (1,40; 2,45) p < 0,0001	0,32 (0,20; 0,44) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Liczba wcześniejszych schematów leczenia	2	58	78	20	39	2,76 (1,23; 6,18)	1,45 (1,04; 2,02) p = 0,0285	0,23 (0,05; 0,42) NNH = 5 (3; 22) p = 0,0142
	3	66	95	17	49	4,28 (2,06; 8,91)	2,00 (1,33; 3,01) p = 0,0008	0,35 (0,19; 0,51) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001
	4	57	81	18	44	3,43 (1,59; 7,39)	1,72 (1,17; 2,52) p = 0,0054	0,29 (0,12; 0,47) NNH = 4 (3; 9) p = 0,0010
Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka	Obecne	69	107	23	61	3,00 (1,56; 5,76)	1,71 (1,20; 2,43) p = 0,0028	0,27 (0,12; 0,42) NNH = 4 (3; 9) p = 0,0005
	Nieobecne lub niewiadomo	112	147	32	71	3,90 (2,14; 7,12)	1,69 (1,29; 2,22) p = 0,0002	0,31 (0,18; 0,45) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

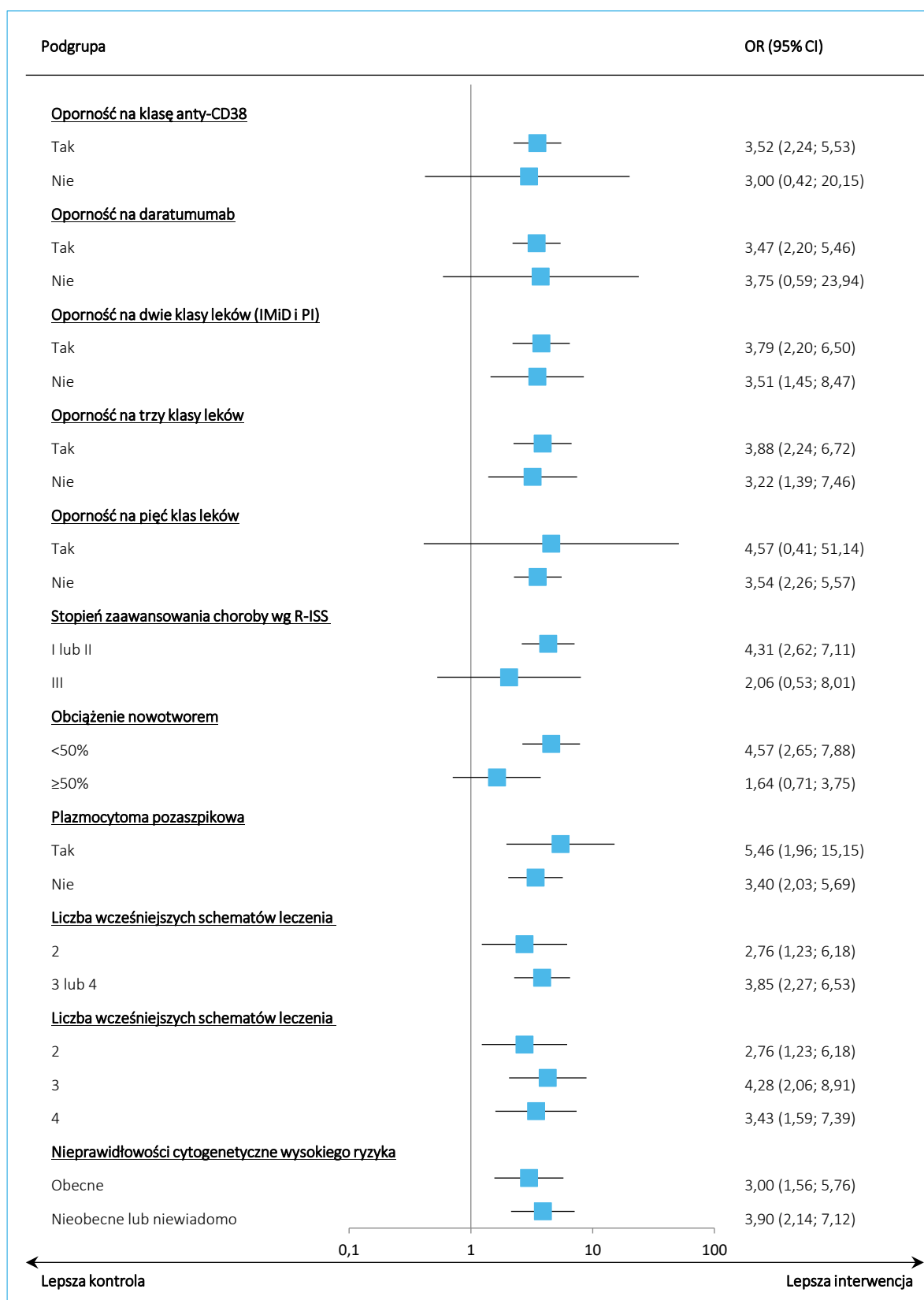
Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w przypadku terapii ide-cel spójnie była większa niż w grupie SOC we wszystkich wstępnie określonych podgrupach i w większości przypadków różnice między grupami były istotne statystycznie, w tym w podgrupach zdefiniowanych na podstawie wieku, rasy, liczby poprzednich schematów leczenia lub obecności lub braku wysokiego ryzyka nieprawidłowości cytogenetycznych, choroby pozaszpikowej, dużego obciążenia guzem lub statusu oporności na leczenie trzema klasami leków. Istotne statystycznie różnice między grupami wykazano prawie dla wszystkich wyróżnionych podgrup, a w przypadku podgrup dla których oszacowany przez autorów badania OR oraz obliczenie własne (RB) nie przekroczyły progu istotności statystycznej, wynikać to mogło z małej liczebności (ale każdorazowo obserwowane wyniki liczbowo wskazywały na korzyść ide-cel).

Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki analizy ORR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych.

Wykres 12. ORR, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.



Wykres 13. ORR, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki klinicznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.



IMiD – lek immunomodulujący; PI – inhibitor proteasomu.

5.4.4 Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)

Jednym z dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *KarMMa-3* był czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR). TTR oceniano u pacjentów z odpowiedzią ocenioną wg BIRC na podstawie kryteriów IMWG. Dostępne wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Punkt końcowy		ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
TTR, populacja ITT, ocena BIRC	Mediana TTR (zakres) [mies.]	2,9 (0,5-13,0)	2,1 (0,9-9,4)	bd.
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)				
TTR, populacja ITT, ocena BIRC	Mediana TTR (zakres) [mies.]	2,8 (1,1-13,0)	2,1 (0,8-9,4)	bd.

W okresie obserwacji o medianie 18,6 miesięcy mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi była podobna w obu grupach, wyniosła 2,9 mies. (zakres: 0,5-13,0) w grupie ide-cel i 2,1 mies. (zakres: 0,9-9,4) w grupie SOC. W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 30,9 mies., mediany TTR wyniosły odpowiednio 2,8 mies. (zakres: 1,1-13,0) i 2,1 (zakres: 0,8-9,4). Autorzy badania nie przedstawili oszacowania istotności różnic między grupami.

5.4.5 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

W badaniu *KarMMa-3* oceniano czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). DOR była oceniana wśród pacjentów z odpowiedzią ocenioną wg BIRC na podstawie kryteriów IMWG. Dostępne wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 28. Czas trwania odpowiedzi; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Punkt końcowy		ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
DOR, populacja ITT, ocena BIRC	Mediana DOR (95% CI) [mies.]	14,8 (12,0; 18,6)	9,7 (5,4; 16,3)	bd.
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)				
DOR, populacja ITT, ocena BIRC	Mediana DOR (95% CI) [mies.]	16,6 (12,1; 19,6)	9,7 (5,5; 16,1)	bd.
	18-mies. DOR, % (SE)	46% (3,8)	28% (6,4)	

W krótszym okresie obserwacji, o medianie 18,6 mies., mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 14,8 mies. (95% CI: 12,0; 18,6) w grupie ide-cel i 9,7 mies. (95% CI: 5,4; 16,3) w grupie SOC. W zaktualizowanej analizie, w okresie obserwacji o medianie 30,9 mies., mediany DOR wyniosły odpowiednio 16,6 mies. (95% CI: 12,1; 19,6) i 9,7 mies. (95% CI: 5,5; 16,1). 18-miesięczny DOR wyniósł 46% u chorych w grupy ide-cel w porównaniu do 28% w grupie SOC. Autorzy badania nie przedstawili oszacowania istotności różnic między grupami.

5.4.6 Minimalna choroba resztkowa (MRD)

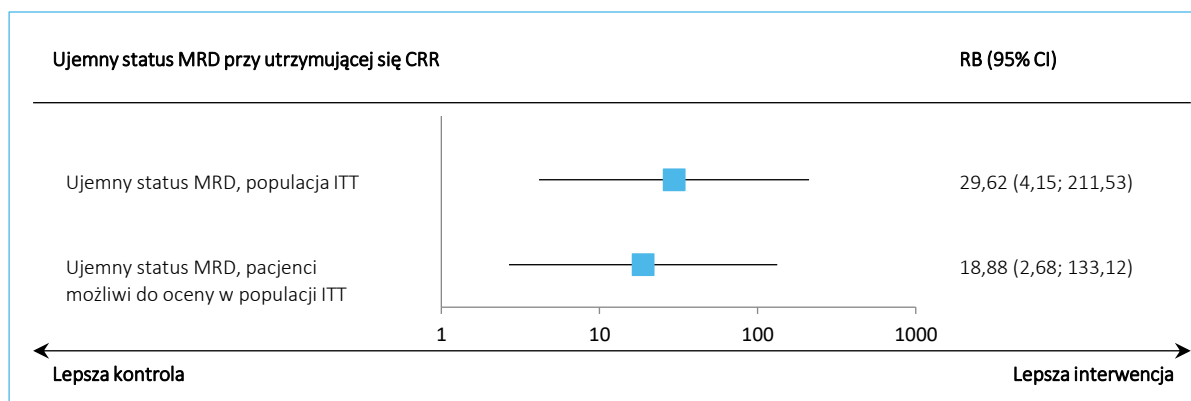
Obecność lub brak minimalnej choroby resztkowej (MRD) oceniano za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) z czułością 10^{-5} zgodnie z kryteriami IMWG. Ujemny status MRD, czyli brak choroby resztkowej oceniano jako procent badanych, u których można ocenić MRD i u których wynik MRD jest ujemny. Zdefiniowano jako ≥ 1 ujemną wartość MRD w ciągu 3 miesięcy przed osiągnięciem $\geq CR$ do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat odsetka pacjentów uzyskujących ujemny status MRD, oceniony w populacji ITT oraz w populacji chorych możliwych do oceny z populacji ITT. wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 29. Ujemny status MRD u pacjentów z przynajmniej CR; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Punkt końcowy	ide-cel N=254	SOC N=132	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja Ailawadhi 2024)				
Ujemny status MRD, populacja ITT, n (%)	57/254 (22%)	1/132 (1%)	29,62 (4,15; 211,53) p = 0,0007	0,22 (0,16; 0,27) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Ujemny status MRD, pacjenci możliwi do oceny w populacji ITT, n (%) [95% CI]	57/163 (35%) [27,6; 42,3]	1/54 (2%) [0,0; 5,4]	18,88 (2,68; 133,12) p = 0,0032	0,33 (0,25; 0,41) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001

W okresie obserwacji o medianie 30,9 miesięcy, w populacji ITT u chorych z utrzymującą się przynajmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie, brak choroby resztkowej (ujemny status MRD) raportowano u 22% pacjentów (57/254) w ramieniu ide-cel w porównaniu z 1% (1/132) w ramieniu SOC. W przypadku analizy w populacji możliwej do oceny, ujemny status MRD raportowano odpowiednio u 35% chorych (57/163) w porównaniu z 2% (1/54) chorych wykazujących CRR.

Wykres 14. Ujemny status MRD u pacjentów z przynajmniej CR; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy statusu MRD przy dwóch różnych poziomach czułości, 10^{-5} i 10^{-6} . Zaprezentowane dane dotyczą krótszego okresu obserwacji, o medianie 18,6 miesiąca.

Tabela 30. Ujemny status MRD u pacjentów z przynajmniej CR (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Pacjenci, którzy uzyskali CR i ujemny status MRD †	Poziom czułości 10^{-5} *		Poziom czułości 10^{-6} *	
	ide-cel, N=254	SOC, N=132	ide-cel, N=254	SOC, N=132
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
Ujemny status MRD, n (%) [95% CI]	51 (20%) [15,2; 25,0]	1 (1%) [0; 2,2]	32 (13%) [8,5; 16,7]	0 [0; 0]

* Główna analiza negatywnej odpowiedzi MRD wykorzystywała poziom czułości 10^{-5} ;

† W dowolnym momencie w ciągu 3 miesięcy przed osiągnięciem co najmniej CR, aż do progresji lub zgonu;

Status MRD-ujemny w ciągu 3 miesięcy przed wystąpieniem co najmniej całkowitej odpowiedzi został potwierdzony u 51 pacjentów (20%) w grupie ide-cel i 1 pacjenta (1%) w grupie standardowego schematu leczenia przy poziomie czułości 10^{-5} . W przypadku analizy przy poziomie czułości 10^{-6} ujemny status MRD stwierdzono u 32 (13%) pacjentów z grupy ide-cel i żadnego z grupy SOC.

5.4.7 Czas do drugiej progresji choroby (PFS2)

W badaniu *KarMMa-3* oceniano również PFS w kolejnej linii terapii (PFS2). Zdefiniowano jako czas od randomizacji do drugiej obiektywnej PD w kolejnej terapii, (w tym ide-cel w przypadku standardowego schematu leczenia) lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze. Wyniki zawiera poniższa tabela.

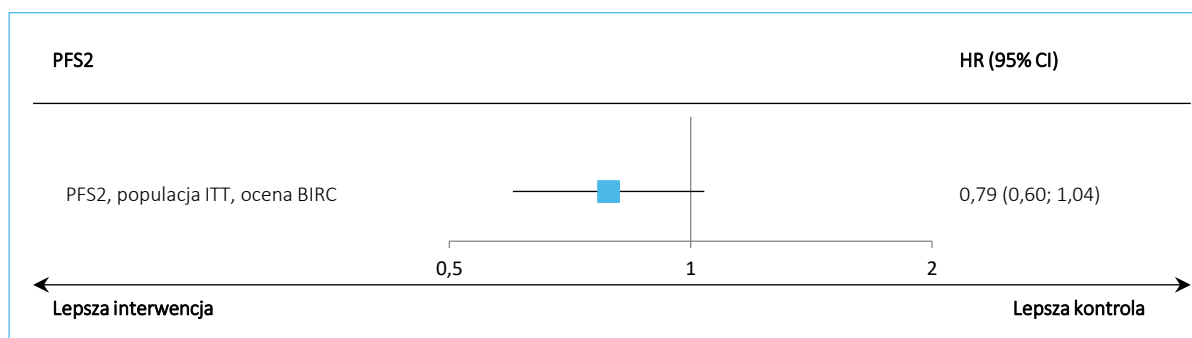
Tabela 31. Czas do drugiej progresji choroby (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Punkt końcowy	ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)			

Punkt końcowy		ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
PFS2, populacja ITT, ocena BIRC	Mediana PFS2 (95% CI) [mies.]	23,5 (18,4; 27,9)	16,7 (12,2; 20,3)	
	18-mies. PFS2	57%	46%	0,79 (0,60; 1,04)
	24-mies. PFS2	50%	35%	

Po nawrocie choroby w trakcie leczenia w ramach badania 145 (57,1%) pacjentów w ramieniu ide-cel i 105 (79,5%) w ramieniu SOC otrzymało kolejną terapię przeciwszpczakową. Mediana PFS2 wynosiła 23,5 (95% CI : 18,4; 27,9) w porównaniu z 16,7 (95% CI: 12,2; 20,3) miesięcy odpowiednio w ramionach ide-cel i SOC. Oszacowany hazard względny wystąpienia kolejnej progresji lub zgonu wskazywał na liczbową przewagę terapii ide-cel, ale wynik nie był istotny statystycznie, HR = 0,79 (95% CI: 0,60; 1,04). W doniesieniu konferencyjnym *Rodríguez Otero 2023a* podano, że ide-cel stanowił kolejną terapię przeciwszpczakową u 70 (53%) pacjentów w ramieniu SOC.

Wykres 15. PFS2; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMA-3*.



5.4.8 Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT)

W badaniu *KarMMA-3* podano, że mediana czasu do następnej terapii przeciwnowotworowej była liczbowo większa w grupie ide-cel, 20,9 mies. (95% CI: 16,6; 24,2), w porównaniu do grupy SOC, 7,0 mies. (95% CI: 5,3; 8,5) (doniesienie konferencyjne *Einsele 2024*). Po nawrocie choroby w trakcie leczenia 145 (57,1%) pacjentów w grupie ide-cel i 105 (79,5%) w grupie SOC otrzymało kolejną terapię przeciwszpczakową (publikacja *Ailawadhi 2024*). Nie przedstawiono dodatkowych informacji.

Tabela 32. Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMA-3*.

Punkt końcowy		ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (doniesienie <i>Einsele 2024</i>)				
TTNT, populacja ITT	Mediana (95% CI) [mies.]	20,9 (16,6; 24,2)	7,0 (5,3; 8,5)	bd.

5.4.9 Czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS)

Czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS) definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwszpiczakowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, którekolwiek wystąpi wcześniej. W badaniu *KarMMa-3* podano, że mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzenia była liczbowo większa w grupie ide-cel, 13,3 mies. (95% CI: 11,3; 15,7), w porównaniu do grupy SOC, 3,9 mies. (95% CI: 3,0; 5,3) (doniesienie konferencyjne *Einsele 2024*). Nie przedstawiono dodatkowych informacji.

Tabela 33. Czas przeżycia wolny od zdarzenia (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Punkt końcowy		ide-cel N=254	SOC N=132	HR (95% CI)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (doniesienie <i>Einsele 2024</i>)				
EFS, populacja ITT	Mediana (95% CI) [mies.]	13,3 (11,3; 15,7)	3,9 (3,0; 5,3)	bd.

5.4.10 Analiza w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali terapię pomostową

W badaniu *KarMMa-3* chorzy przydzieleni do grupy ide-cel w razie potrzeby (według uznania badacza) mogli otrzymać terapię pomostową przeciwszpiczakową przed chemioterapią limfodeplecyjną, podczas gdy ide-cel był produkowany, pod warunkiem, że ostatnia dawka terapii pomostowej została podana ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Terapia pomostowa może obejmować do 1 cyklu schematu DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd. Wybór terapii pomostowej zależał od najświeższego ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego i był przypisany przed randomizacją. W doniesieniu konferencyjnym *Einsele 2024* przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali terapię pomostową (*bridging therapy*).

W badaniu obciążenie chorobą (DB, *disease burden*) opierało się na mierzalnej chorobie przed leukaferazą (LK; białko M w surowicy/moczu, białko M lub różnica między zaangażowanym/niezaangażowanym wolnym łańcuchem lekkim). Pacjentów pogrupowano na podstawie zmiany obciążenia choroby w okresie od leukaferazy do momentu podania ide-cel ($\geq 25\%$ wzrost [I]; $\geq 25\%$ spadek [D]; brak zmiany [NC]). Oceniono skuteczność (PFS, ORR, CRR, czas trwania odpowiedzi [DOR]) i bezpieczeństwo. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 34. Analiza w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali terapię pomostową; ide-cel; badanie *KarMMA-3*.

Punkt końcowy	Obciążenie chorobą/masa szpiczaka w okresie od leukaferazy do podania ide-cel			
	Podgrupa:	≥25% wzrost, N=59	≥25% spadek, N=32	brak zmiany, N=109
PFS, mediana (95% CI) [mies.]		6,9 (2,4; 11,8)	20,7 (11,2; NO)	15,1 (12,4; 17,3)
ORR, 5 (95% CI)		56% (43; 69)	97% (91; 100)	80% (72; 87)
CRR, %		32%	56%	39%
DOR, mediana (95% CI) [mies.]		9,3 (7,5; 17,3)	18,6 (8,6; NO)	13,4 (10,9; 21,4).
AEs bez względu na nasilenie		90%	97%	96%
AEs o nasileniu 3-4 stopnia		81%	84%	95%
AEs o nasileniu 5 stopnia		15%	6%	13%
SAEs		42%	25%	44%
CRS		80%	94%	84%
CRS o nasileniu 3-4 stopnia		7%	3%	4%
iiNT		24%	3%	13%
iiNT o nasileniu 3-4 stopnia		3%	0%	4%

Spośród 254 pacjentów włączonych w wyniku randomizacji do grupy ide-cel 213 otrzymało terapię pomostową; u 200 można było ocenić zmianę w obciążeniu chorobą przed podaniem ide-cel (DPd: n = 45; DVd: n = 20; IRd: n = 25; Kd: n = 26; EloPd: n = 59; inne: n = 25): ≥25% wzrost: n = 59 [28%]; ≥25% spadek: n = 32 [15%]; brak zmiany: n = 109 [51%]. Mediana liczby cykli dla wszystkich schematów terapii pomostowej wynosiła 1. Więcej pacjentów z zaawansowaną chorobą miało wyjściowe cechy MM wysokiego ryzyka (plazmocytoza pozaszpikowa, I: 41%; D: 16%; NC, 24%; cytogenetyka wysokiego ryzyka, I: 53%; D: 25%; NC: 38%; choroba oporna na leczenie w trzech klasach, I: 90%; D: 63%; NC: 59%).

Mediana PFS była liczbowo większa u pacjentów z podgrupy ze spadkiem obciążenia vs podgrupy ze wzrostem obciążenia/masy szpiczaka lub brakiem zmiany, odpowiednio 20,7 mies. (95% CI: 11,2; nie osiągnięto) vs 6,9 mies. (95% CI: 2,4; 11,8)/15,1 mies. (95% CI: 12,4; 17,3). Podobnie, częstość ORR (95% CI) była liczbowo wyższa u chorych ze spadkiem obciążenia/masy szpiczaka vs podgrupy ze wzrostem obciążenia/masy szpiczaka lub brakiem zmiany, odpowiednio 97% (95% CI: 91; 100) vs 56% (95% CI: 43; 69)/80% (95% CI: 72; 87), z większą częstością CRR (odpowiednio 56% vs 32%/39%), i dłuższym utrzymywaniem się odpowiedzi, mediany DOR odpowiednio 18,6 mies. (95% CI: 8,6; nie osiągnięto) vs 9,3 mies. (95% CI: 7,5; 17,3)/13,4 mies. (95% CI: 10,9; 21,4).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia była podobna pomiędzy wyróżnionymi podgrupami (wzrost obciążenia chorobą/masy szpiczaka: 90%; spadek obciążenia/masy szpiczaka:

97%; brak zmian: 96%), jak również AEs o nasileniu 3-4 stopnia (odpowiednio 81%; 84%; i 95%). AEs o nasileniu 5 stopnia raportowano u kilkunastu procent pacjentów z podgrupy ze wzrostem nasilenia lub brakiem zmian i kilku procent chorych ze zmniejszeniem obciążenia, odpowiednio u 15% i 13% vs 6%. Podobnie SAEs występowały liczbowo częściej u pacjentów z podgrupy ze wzrostem nasilenia lub brakiem zmian w porównaniu do chorych ze zmniejszeniem obciążenia, odpowiednio 42% i 44% vs 25%. Natomiast zespół uwalniania cytokin występował podobnie często w każdej z wyróżnionych podgrup (ze wzrostem obciążenia chorobą/masy szpiczaka, ze zmniejszeniem obciążenia/masy szpiczaka, z brakiem zmian), odpowiednio 80%, 94% i 84%, podobną częstość pomiędzy wyróżnionymi podgrupami raportowano również w przypadku CRS o nasileniu 3-4 stopnia, odpowiednio 7%, 3%, i 4%. Natomiast neurotoksyczność zidentyfikowaną przez badacza raportowano liczbowo częściej u chorych z podgrupy ze wzrostem nasilenia lub brakiem zmian w porównaniu do chorych ze zmniejszeniem obciążenia/masy szpiczaka, odpowiednio 24% i 13% vs 3%, a w przypadku iINT o nasileniu 3-4 stopnia odpowiednio 3% i 4% vs 0%.

W niniejszej analizie stwierdzono, że podanie ide-cel prowadzi do uzyskania dłuższej mediany przeżycia wolnego od progresji choroby i lepszej odpowiedzi u pacjentów, którzy w okresie po leukaferizie do podania ide-cel mieli poprawę/zmniejszenie obciążenia chorobą/masy szpiczaka (lub brak zmiany) w porównaniu do chorych z zwiększeniem obciążenia choroby/masy szpiczaka, przy zachowaniu spójnego bezpieczeństwa.

5.4.11 Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)

Ocena jakości życia wykonywana była na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Pomiar PRO uwzględniały kwestionariusz EORTC QLQ-C30, oraz moduł specyficzny dla szpiczaka mnogiego EORTC QLQ-MY20, a także 5-punktową skalę EQ-5D-5L. Wyniki oceny jakości życia przedstawia publikacja *Delforge 2024* – są to dane dla okresu obserwacji o medianie 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) [DCO 18.04.2022]. W doniesieniu konferencyjnym *Delforge 2023b* przedstawiono wyniki zaktualizowanej analizy HRQoL, dla okresu obserwacji o medianie 30,9 miesięcy DCO 28.04.2023 (zakres: 12,7-47,8) [DCO 28.04.2023] – porównanie zmian w okresie do 25 miesięcy. W doniesieniu konferencyjnym *Delforge 2023c* przedstawiono wyniki zaktualizowanej analizy HRQoL w podgrupie chorych, którzy otrzymali przynajmniej 3 wcześniejsze linie terapii przeciwszpiczakowej (porównanie zmian w okresie do 28 miesięcy). Natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Rodríguez Otero 2023b* przedstawiono ocenę własną pacjentów dotyczącą stosowanego leczenia (zalety i wady terapii).

Zgłaszana przez pacjentów jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL) była częścią drugorzędowych punktów końcowych badania *KarMMa-3*. Pacjenci w obu grupach wypełniali kwestionariusze PRO w trakcie skryningu (ocena wyjściowa) oraz w określonych punktach czasowych w trakcie obserwacji. Po skryningu pacjenci z grupy ide-cel wypełniali oceny PRO w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej oraz w dniu wlewu ide-cel. Kolejne oceny w trakcie okresu obserwacji dla grupy leczonej ide-cel odbywały się 1. dnia każdego miesiąca (rozpoczynając od miesiąca 2.) przez pierwsze 24 miesiące, a następnie co 3 miesiące do czasu progresji choroby lub wycofania zgody. Natomiast w grupie SOC kolejne oceny odbywały się 1. dnia każdego miesiąca (rozpoczynając od miesiąca 1.) przez pierwsze 24 miesiące, a następnie co 3 miesiące do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody. U pacjentów z progresją choroby ocenę HRQoL wykonywano co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata.

Opis miar jakości życia (HRQoL) zgłaszanych przez pacjentów

EORTC QLQ-C30 to zwalidowany kwestionariusz PRO, powszechnie stosowany w badaniach nad rakiem i w innych obszarach klinicznych. Składa się z 30 pytań, w tym domeny oceniającej ogólną jakość życia (GHS/QoL), pięciu domen funkcjonalnych (fizycznej, roli społecznej, emocjonalnej, poznawczej i społecznej) oraz trzech domen objawowych (zmęczenie, ból oraz nudności i wymioty) z sześcioma dodatkowymi pytaniami dotyczącymi duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparć, biegunki i trudności finansowych). Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki wskazują odpowiednio na dobrą ogólną jakość życia zależną od zdrowia GHS/QoL, dobry poziom funkcjonowania (lepszą HRQoL) i duże nasilenie objawów/problemów (gorszą HRQoL). EORTC QLQ-MY20 to dodatkowy moduł uzupełniający, specyficzny dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, oceniający dodatkowe aspekty związane z chorobą. Składa się z 20 pytań obejmujących cztery specyficzne dla szpiczaka domeny (objawy choroby, skutki uboczne leczenia, perspektywy na przyszłość i obraz ciała). Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100, gdzie wysokie wyniki wskazują na gorszą HRQoL związaną z objawami choroby i skutkami ubocznymi leczenia, a lepszą HRQoL związaną z perspektywą na przyszłość i obrazem ciała.

EQ-5D-5L to kwestionariusz ogólny, oparty na preferencjach, oceniający wyniki zdrowotne, który jest szeroko stosowany i dobrze sprawdzony w szerokim zakresie stanów zdrowia i metod leczenia. Składa się z pięciu domen oceniających mobilność, samoopiekę, ból/dyskomfort, zwykłe czynności oraz lęk/depresję oceniane przy użyciu pięciu poziomów: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy lub skrajne problemy. Na podstawie wyników od 1 do 5 dla każdej domeny oblicza się pojedynczą wartość wskaźnika użyteczności stanu zdrowia *Health Utility Index (Index Score)*. W tym badaniu użyto metody „cross-walk”, aby mapować indeksowe wyniki EQ-5D-5L na wartości EQ-

5D-3L z zestawu wartości UK, które mogą wynosić od -0,594 do 1,0, gdzie wynik 0 oznacza stan zdrowia odpowiadający śmierci, 1,0 oznacza „pełne zdrowie”, a ujemne wyniki odzwierciedlają stany zdrowia uznawane za gorsze niż śmierć. EQ-5D zawiera również wizualną skalę analogową do oceny ogólnego stanu zdrowia (EQ-5D-VAS), gdzie respondenci wskazują swój postrzegany stan zdrowia w skali od 0 („najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić”) do 100 („najlepszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić”).

Czas do potwierdzonej poprawy lub pogorszenia HRQoL

Pacjenci, których wyjściowe wyniki HRQoL były tak wysokie lub tak niskie, że nie byli w stanie wykazać zmiany wyniku, która przekroczyłaby lub zrównała się z wstępnie określonym progiem, zostali wykluczeni z analizy. Pacjenci z brakującą oceną wyjściową lub bez oceny w późniejszym etapie badania byli cenzorowani w dniu randomizacji. Czas do potwierdzonej poprawy lub pogorszenia w każdej analizowanej domenie oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Współczynniki ryzyka (95% CI i nominalna wartość p) dla czasu do potwierdzonej poprawy lub pogorszenia od wartości wyjściowej między ramionami leczenia ide-cel i SOC oszacowano przy użyciu modelu regresji proporcjonalnych hazardów Coxa z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Czas do potwierdzonej poprawy lub pogorszenia od wartości wyjściowej analizowano dla każdej domeny HRQoL, obliczano jako czas [w miesiącach] między datą randomizacji a datą potwierdzonej zmiany. Zdarzenie potwierdzonej zmiany zdefiniowano jako poprawę lub pogorszenie od wartości wyjściowej większe lub równe wstępnie określonej progowi minimalnej istotnej zmiany (MID) [wartości progowe prezentuje Tabela 35], które utrzymywało się przez 12 tygodni w oparciu o najdłuższy interwał oceny PRO.

Tabela 35. Progi minimalnej istotnej różnicy (MID) i odpowiedzi (RD) w każdej domenie PRO.

Domena	MID wewnątrz grupy		MID pomiędzy grupami	RD^	
	Poprawa	Pogorszenie		Poprawa	Pogorszenie
EORTC QLQ-C30					
Ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL)	+5	−5	4	+5	−5
Funkcjonowanie fizyczne (<i>Physical functioning</i>)	+2	−5	5	+5	−5
Rola społeczna (<i>Role functioning</i>)	+6	−7	6	+15	−15
Funkcjonowanie emocjonalne (<i>Emotional functioning</i>)	+6	−3	3*	+5	−5
Funkcjonowanie poznawcze (<i>Cognitive functioning</i>)	+3	−1	3	+15	−15
Funkcjonowanie społeczne (<i>Social functioning</i>)	+3	−6	5	+15	−15

Domena	MID wewnątrz grupy		MID pomiędzy grupami	RD [^]	
	Poprawa	Pogorszenie		Poprawa	Pogorszenie
Zmęczenie	-4	+5	5	-10	+10
Nudności i wymioty	-3	+5	3	-15	+15
Ból	-5	+3	6	-15	+15
Duszność	-2	+5	4	-30	+30
Bezsenna	-5	+2	4	-30	+30
Utrata apetytu	-7	+2	5	-30	+30
Zaparcia	-4	+5	5	-30	+30
Biegunka	-3	+5	3	-30	+30
Trudności finansowe	-3	+2	3	-30	+30
EORTC QLQ-MY20					
Objawy choroby	-10	+10	10	-16	+11
Skutki uboczne leczenia	-10	+10	10	-6	+9
Perspektywy na przyszłość	+9	-9	9	+11	-11
Obraz ciała	+13	-13	13	+33	-33
EQ-5D-5L					
Health Utility Index score (HUI)	+0,08	-0,08	0,08	+0,08	-0,08
EQ-5D VAS	+7	-7	7	+7	-7

[^] RD wartości przedstawiają zalecane minimalne progi zmian (tj. przesunięcie o jedną kategorię odpowiedzi w skali Likerta w odniesieniu do jednego elementu skali, zaokrąglone w dół do najbliższej piątki w celu zapewnienia przejrzystości i spójności);

^{*} Ponieważ nie udało się oszacować MID między grupami w zakresie funkcjonowania emocjonalnego, do oszacowania MID między grupami zostanie wykorzystana wartość MID wewnątrz grupy (pogorszenie) w zakresie funkcjonowania emocjonalnego.

HUI – wynik indeksu użyteczności zdrowotnej (z ang. *Health Utility Index score*); MID – minimalna istotna różnica (z ang. *minimally important difference*); RD – odpowiedź na leczenie (z ang. *responder definition*).

W badaniu oceniano wszystkie domeny EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L, ale 9 z nich była uznana za najbardziej istotne klinicznie dla pacjenta i zostały wybrane jako główne domeny oceny HRQoL. Domeny te zostały predefiniowane w protokole badania, uwzględniały z EORTC QLQ-C30: GHS-QoL, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie poznawcze, zmęczenie i ból; z EORTC QLQ-MY20: objawy choroby i skutki uboczne leczenia; a z EQ-5D-5L: index score i EQ-5D-VAS. Z wyjątkiem funkcjonowania poznawczego, domeny te zostały wybrane do oceny wpływu leczenia u pacjentów z rrMM ze względu na ich znaczenie dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim i reakcję na leczenie. Funkcjonowanie poznawcze zostało wybrane do oceny potencjalnego wpływu neurotoksyczności związanej z leczeniem ide-cel. Większość z tych domen (funkcjonowanie fizyczne, objawy choroby, w tym ból i zmęczenie, oraz skutki uboczne leczenia) jest również zalecana jako podstawowe PROs do pomiaru w badaniach nad rakiem. Pozostałe 12 domen oceniano jako drugorzędowe: EORTC QLQ-C30: rola społeczna, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, nudności i wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, trudności finansowe, QLQ-MY20: perspektywa na przyszłość i obraz ciała.

Dodatnia średnia zmiana oznacza poprawę w domenach funkcjonalnych EORTC QLQ-C30 (w tym GHQ/QoL) i EORTC QLQ-MY20, natomiast w przypadku domeny EORTC QLQ-C30 oceniającej objawy, poprawę reprezentuje ujemna zmiana (zmniejszenie nasilenia objawów).

Większość pacjentów w obu grupach (ide-cel i SOC) ukończyła wyjściowe oceny PRO (ide-cel 93-94%, SOC 89%). Zgodność z ocenami PROs (*compliance*) utrzymywała się na poziomie powyżej 75% ogółem do 20 miesiąca badania (wyniki zawiera Tabela 41).

Ocena HRQoL na początku badania i zmiany w trakcie leczenia

Wyjściowe wyniki HRQoL dla populacji badania *KarMMa-3* w większości domen były generalnie gorsze niż wyniki populacji referencyjnych populacji ogólnej (Tabela 36). Na poziomie badania, pacjenci w grupie ide-cel wykazali stałą poprawę średnich obserwowanych zmian od początku badania w czasie w większości domen PRO (po przejściowym spadku w dniu 1, w którym następowała infuzja ide-cel). Z kolei w grupie SOC obserwowano stabilizację w czasie (*stabilisation at best over time*).

Tabela 36. Średnie wyjściowe wyniki PROs w głównych i drugorzędowych domenach ocenianych kwestionariuszy; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Domena	ide-cel N=254	SOC N=132	Populacja referen- cyjna*
EORTC QLQ-C30 ‡	n=211	n=108	
GHQ/QoL	68,7 (20,2)	67,0 (18,2)	66,0
Funkcjonowanie fizyczne (<i>Physical functioning</i>)	80,6 (18,6)	76,7 (20,6)	84,1
Funkcjonowanie poznawcze (<i>Cognitive functioning</i>)	87,0 (15,2)	86,7 (16,1)	86,6
Zmęczenie	31,9 (22,8)	32,9 (21,5)	26,4
Ból	27,5 (25,7)	30,4 (24,8)	23,8
EORTC QLQ-MY20 ‡	n=211	n=108	
Objawy choroby	23,3 (18,7)	23,7 (17,5)	bd.
Skutki uboczne leczenia	14,8 (12,4)	14,2 (11,5)	bd.
EQ-5D-5L ‡	n=213	n=109	
<i>Health utility index (HUI)</i>	0,79 (0,18)	0,76 (0,19)	0,8
EQ-5D VAS	71,9 (20,7)	71,4 (18,3)	80,2
EORTC QLQ-C30 †	n=211	n=108	
Rola społeczna (<i>Role functioning</i>)	77,4 (26,5)	73,6 (27,0)	84,1
Funkcjonowanie społeczne (<i>Social functioning</i>)	76,9 (26,6)	76,2 (24,7)	87,9
Nudności i wymioty	3,95 (9,1)	4,6 (10,7)	3,3
Funkcjonowanie emocjonalne (<i>Emotional functioning</i>)	79,9 (18,1)	79,5 (19,3)	78,3

Domena	ide-cel N=254	SOC N=132	Populacja referen- cyjna*
Duszność	17,1 (23,5)	17,9 (23,9)	16,3
Bezsenna	27,5 (26,7)	23,5 (25,1)	26,1
Utrata apetytu	11,1 (19,9)	12,3 (21,2)	7,5
Zaparcia	11,1 (21,4)	10,8 (20,8)	10,7
Biegunka	12,5 (20,0)	11,4 (20,5)	7,3
Trudności finansowe	17,5 (26,9)	18,5 (29,3)	9,0
EORTC QLQ-MY20 †	n=211	n=108	
Perspektywy na przyszłość	58,4 (25,2)	61,3 (24,7)	bd.
Obraz ciała	79,0 (28,7)	81,5 (27,8)	bd.

* Wyniki referencyjne EORTC QLQ-C30 oparto na wynikach 11 krajów UE (N=11343) i ponownie ważono według rozkładu wieku i płci uczestników KarMMa-3. Wyniki referencyjne EQ-5D-5L pochodziły z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (N=3395);

‡ domeny głównego zainteresowania;

† domeny drugorzędowego zainteresowania.

W grupie ide-cel odnotowano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę w głównych domenach PRO, będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, z wyjątkiem objawów choroby wg QLQ-MY 20, skutków ubocznych leczenia i wyniku indeksu EQ-5D-5L, które wykazały poprawę w trakcie wizyt kontrolnych, ale nie przekroczyły progów minimalnej istotnej różnicy wewnątrz grupy. Pacjenci w grupie SOC mieli stabilne wyniki w czasie, z wyjątkiem pogorszenia w domenie funkcjonowania poznawczego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, które przekroczyło próg MID wewnątrz grupy w większości ocen w trakcie okresu obserwacji.

Autorzy badania zaznaczyli, że na poziomie pojedynczego pacjenta, w przypadku większości głównych obszarów zainteresowania, odsetki pacjentów doświadczających znaczącej poprawy były przeważnie wyższe, a tych doświadczających znaczącego pogorszenia niższe, w grupie ide-cel niż w grupie SOC, w trakcie większości wizyt kontrolnych po 1 miesiącu (tj. 1. dniu wlewu ide-cel). Poprawa ocenianych parametrów była najbardziej widoczna w przypadku domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS-QoL, funkcjonowania fizycznego i zmęczenia oraz skutków ubocznych leczenia kwestionariusza QLQ-MY20.

Różnice między grupami w całkowitych średnich zmianach wyników w czasie były istotne statystycznie na korzyść grupy ide-cel w siedmiu z dziewięciu głównych domen zainteresowania, w tym w domenach EORTC QLQ-C30 GHS-QoL, funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu poznawczym, zmęczeniu i bólu; domenie skutków ubocznych leczenia QLQ-MY20; i EQ-5D-VAS (Tabela 37), zarówno w przypadku oszacowania MD metodą najmniejszych kwadratów, jak i metodą wielkości efektu g Hedges'a (gdzie 0,02 oznacza mały efekt, 0,50 – średni, a 0,80 - duży). Różnica w całkowitych zmianach średnich najmniejszych kwadratów przekroczyła minimalnie istotną różnicę [dla poprawy] między grupami na korzyść

grupy ide-cel we wszystkich głównych domenach EORTC QLQ-C30, z wyjątkiem funkcjonowania fizycznego, bólu, objawów choroby, skutków ubocznych leczenia i HUI EQ-5D-5L.

Oszacowania dla drugorzędnych domen zainteresowania wykazały statystycznie istotne różnice między grupami na korzyść ide-cel w domenach EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, duszność, bezsenność i zaparcia oraz domenach QLQ-MY20: obraz ciała i perspektywa na przyszłość (Tabela 37). Różnice przekroczyły minimalnie istotną różnicę między grupami dla poprawy dla wszystkich drugorzędnych domen z wyjątkiem domen QLQ-MY20: obraz ciała i perspektywa na przyszłość. Różnice między grupami istotne statystycznie wyróżniono **pogrubioną** czcionką, a różnice istotne klinicznie wyróżniono podkreśleniem.

Tabela 37. Różnice średnich zmian wartości PROs pomiędzy grupami w 20 miesiącu; ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

Domena†	ide-cel Średnia zmiana (95% CI)	SOC Średnia zmiana (95% CI)	MD LS (95% CI)*	MID	ide-cel vs SOC MD g Hedges'a (95% CI)^
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Delforge 2024</i>)					
• Domeny funkcjonalne – domeny głównego zainteresowania					
EORTC QLQ-C30					
GHS/QoL ‡	5,67 (4,00; 7,35)	-0,49 (-3,02; 2,03)	<u>6,167 (3,346; 8,989)</u>	4	0,464 (0,249; 0,679); p<0,01
Funkcjonowanie fizyczne (<i>Physical functioning</i>) ‡	2,84 (1,20; 4,47)	-1,48 (-4,02; 1,05)	4,317 (1,655; 6,979)	5	0,344 (0,130; 0,558); p<0,01
Rola społeczna (<i>Role functioning</i>)	3,41 (1,13; 5,69)	-0,06 (-3,49; 3,38)	3,465 (-0,366; 7,296)	6	0,192 (-0,021; 0,405)
Funkcjonowanie emocjonalne (<i>Emotional functioning</i>)	5,91 (4,36; 7,45)	1,01 (-1,35; 3,36)	<u>4,899 (2,238; 7,559)</u>	3	0,391 (0,176; 0,605); p<0,01
Funkcjonowanie poznawcze (<i>Cognitive functioning</i>) ‡	2,10 (0,55; 3,65)	-3,54 (-5,88; -1,20)	<u>5,643 (3,020; 8,267)</u>	3	0,456 (0,241; 0,672); p<0,01
Funkcjonowanie społeczne (<i>Social functioning</i>)	5,08 (2,74; 7,42)	-1,75 (-5,27; 1,77)	<u>6,826 (2,928; 10,723)</u>	5	0,372 (0,157; 0,586); p<0,01
EORTC QLQ-MY20					
Obraz ciała	3,55 (1,25; 5,85)	-1,85 (-5,33; 1,63)	5,399 (1,490; 9,307)	13	0,293 (0,079; 0,507); p<0,01
Perspektywy na przyszłość	15,13 (13,24; 17,01)	7,70 (4,84; 10,56)	7,425 (4,184; 10,665)	9	0,486 (0,271; 0,702); p<0,01
EQ-5D-5L					
EQ-5D-VAS ‡	7,35 (5,86; 8,84)	0,09 (-2,18; 2,35)	<u>7,264 (4,699; 9,828)</u>	7	0,603 (0,385; 0,820); p<0,01
Health utility index (HUI) ‡	0,013 (-0,004; 0,030)	-0,011 (-0,038; 0,015)	0,024 (-0,005; 0,054)	0,08	70,179 (-0,035; 0,392)

Domena†	ide-cel Średnia zmiana (95% CI)	SOC Średnia zmiana (95% CI)	MD LS (95% CI)*	MID	ide-cel vs SOC MD g Hedges'a (95% CI)^
• Domeny objawów – domeny drugorzędowego zainteresowania					
EORTC QLQ-C30					
Zmęczenie ‡	-6,86 (-8,87; -4,84)	-0,62 (-3,72; 2,49)	-6,241 (-9,524; -2,958)	-5	-0,403 (-0,618; -0,189); p<0,01
Nudności i wymioty	-0,39 (-1,66; 0,88)	0,69 (-1,11; 2,48)	-1,078 (-2,854; 0,698)	-3	-0,129 (-0,342; 0,084)
Ból ‡	-4,86 (-7,05; -2,67)	0,82 (-2,49; 4,12)	-5,675 (-9,364; -1,986)	-6	-0,326 (-0,540; -0,113); p<0,01
Duszność	-4,58 (-6,76; -2,41)	4,12 (0,79; 7,45)*	-8,704 (-12,223; -5,185)	-4	-0,525 (-0,741; -0,309); p<0,01
Bezsennaść	-8,02 (-10,61; -5,43)	-1,14 (-5,05; 2,78)	-6,881 (-11,006; -2,756)	-4	-0,354 (-0,568; -0,140); p<0,01
Utrata apetytu	-3,41 (-5,61; -1,21)	-2,19 (-5,38; 1,00)	-1,224 (-4,438; 1,990)	-5	-0,081 (-0,293; 0,132)
Zaparcia	-4,19 (-6,12; -2,27)	1,52 (-1,38; 4,41)	-5,709 (-8,915; -2,502)	-5	-0,378 (-0,592; -0,163); p<0,01
Biegunka	-2,08 (-4,23; 0,08)	-0,79 (-3,98; 2,41)	-1,293 (-4,594; 2,009)	-3	-0,083 (-0,296; 0,130)
Trudności finansowe	-3,35 (-5,59; -1,12)	0,33 (-3,06; 3,72)	-3,684 (-7,506; 0,137)	-3	-0,205 (-0,418; 0,009)
EORTC QLQ-MY20					
Objawy choroby ‡	-4,71 (-6,17; -3,24)	-2,46 (-4,69; -0,23)	-2,248 (-4,779; 0,283)	-10	-0,188 (-0,401; 0,025)
Skutki uboczne leczenia ‡	-2,48 (-3,53; -1,43)	3,60 (2,00; 5,20)	-6,076 (-7,894; -4,258)	-10	-0,709 (-0,928; -0,491); p<0,01

* Różnica w całkowitej zmianie średniej najmniejszych kwadratów;

^ Wytyczne Cohena dotyczące interpretacji wartości g Hedgesa wynoszą 0,02, co wskazuje na małe efekty, 0,50 na średnie efekty i 0,80 na duże efekty. g Hedges to miara efektu, używana do określenia wielkości różnicy między dwiema grupami. Jest to statystyczna metoda korekty stosowana w porównaniach grup, szczególnie gdy wielkości prób są nierówne. W przeciwieństwie do d Cohen'a, g Hedges jest bardziej precyzyjny dla mniejszych prób;

† Dodatnia zmiana średniej najmniejszych kwadratów oznacza poprawę w domenach funkcjonalnych EORTC QLQ-C30 (w tym GHS-QoL) i EORTC QLQ-MY20, a także EQ-5D-5L (wskaźnik użyteczności zdrowotnej i VAS). Zmiana ujemna oznacza poprawę w domenach objawowych EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20. Różnica w średnich najmniejszych kwadratów jest na korzyść grupy ide-cel w porównaniu do grupy standardowych schematów, gdy wykazuje ujemne różnice w domenach objawowych i dodatnie różnice w domenach funkcjonalnych i GHS-QoL;

‡ Domeny głównego zainteresowania.

W grupie ide-cel stwierdzono krótszy czas do klinicznie istotnej poprawy, niż w grupie SOC w niemal wszystkich głównych i drugorzędowych domenach HRQoL (Tabela 38). Odsetek pacjentów uzyskujących potwierdzoną poprawę był większy w grupie ide-cel niż w grupie SOC we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 oraz wyniku indeksu EQ-5D i EQ-5D-VAS. Oszacowany przez autorów badania HR dla grupy ide-cel w porównaniu z grupą SOC był istotny statystycznie i większy od 1 dla większości analizowanych domen (nominalne $p < 0,05$) na korzyść grupy ide-cel we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30 z wyjątkiem funkcjonowania w roli, biegunki i trudności finansowych; wszystkich domenach QLQ-

MY20 z wyjątkiem obrazu ciała; i EQ-5D-VAS. Uzyskane wyniki świadczą o istotnie krótszym czasie do uzyskania potwierdzonej poprawy w grupie ide-cel, względem SOC, w wymienionych domenach.

Podobnie, grupa ide-cel miała ogólnie dłuższy lub podobny czas do wystąpienia znaczącego pogorszenia jakości życia w zakresie zdrowia w porównaniu z grupą SOC (Tabela 39). Odsetek pacjentów doświadczających potwierdzonego pogorszenia był niewielki w przypadku wszystkich domen EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20, a także w HUI EQ-5D-5L i EQ-5D-VAS. Mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia nie została jeszcze osiągnięta dla żadnej domeny, z wyjątkiem funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30. Oszacowany przez autorów badania współczynnik ryzyka wskazywał, że czas do potwierdzonego pogorszenia był istotnie dłuższy w grupie ide-cel w porównaniu z grupą SOC w czasie do (nominalne $p < 0,05$) dla domen QLQ-C30: funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego, duszności, bezsenności i zaparć oraz skutków ubocznych leczenia QLQ-MY20 (Tabela 39). Wyniki te pozostały spójne po zastosowaniu metody wielokrotnej imputacji w celu uzupełnienia brakujących danych (Tabela 40). Różnice między grupami istotne statystycznie wyróżniono **pogrubioną** czcionką.

Tabela 38. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona, klinicznie istotna poprawa; ide-cel vs SOC; badanie KarMMa-3.

Domena	Skumulowany odsetek pacjentów ze zdarzeniem do 15 miesiąca (95% CI)^		HR (95%CI)
	ide-cel N=254	SOC N=132	
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Delforge</i> 2024)			
EORTC QLQ-C30			
GHS/QoL*	33,9% (27,1; 40,8)	9,1% (4,5; 15,9)	3,87 (1,91; 7,82); p=0,0002
Funkcjonowanie fizyczne (<i>Physical functioning</i>)*	35,6% (28,2; 43,1)	10,9% (5,3; 18,7)	3,17 (1,56; 6,44); p=0,0014
Rola społeczna (<i>Role functioning</i>)	33,8% (25,1; 42,6)	18,6% (10,2; 29,0)	1,72 (0,89; 3,34); p=0,11
Funkcjonowanie emocjonalne (<i>Emotional functioning</i>)	44,2% (36,2; 51,9)	17,3% (9,9; 26,3)	2,58 (1,44; 4,62); p=0,0014
Funkcjonowanie poznawcze (<i>Cognitive functioning</i>)*	33,7% (24,6; 43,0)	7,2% (2,3; 16,1)	4,46 (1,55; 12,79); p=0,0055
Funkcjonowanie społeczne (<i>Social functioning</i>)	37,8% (28,8; 46,6)	7,6% (2,8; 15,7)	4,52 (1,89; 10,79); p=0,0007
Zmęczenie*	36,3% (29,1; 43,5)	7,6% (3,3; 14,2)	5,15 (2,35; 11,30); p<0,0001
Nudności i wymioty	42,4% (25,8; 58,1)	9,3% (1,5; 26,1)	4,96 (1,07; 22,92); p=0,040
Ból*	26,4% (19,5; 33,7)	12,7% (6,4; 21,1)	2,08 (1,03; 4,17); p=0,040

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Domena	Skumulowany odsetek pacjentów ze zdarzeniem do 15 miesiąca (95% CI) [^]		HR (95%CI)
	ide-cel N=254	SOC N=132	
Duszność	30,0% (20,3; 40,3)	4,6% (0,8; 13,9)	6,60 (1,54; 28,21); p=0,011
Bezsenna	32,4% (24,3; 40,8)	16,1% (7,9; 27,0)	2,09 (1,01; 4,35); p=0,048
Utrata apetytu	51,1% (37,0; 63,6)	17,9% (6,3; 34,2)	3,55 (1,30; 9,70); p=0,013
Zaparcia	49,3% (34,4; 62,5)	12,7% (3,0; 29,8)	4,35 (1,28; 14,77); p=0,018
Biegunka	35,3% (23,7; 47,0)	13,3% (4,1; 28,1)	2,28 (0,78; 6,70); p=0,13
Trudności finansowe	27,7% (18,1; 38,2)	10,5% (3,3; 22,6)	2,05 (0,75; 5,58); p=0,16
EORTC QLQ-MY20			
Objawy choroby*	22,9% (16,0; 30,6)	8,7% (3,5; 16,9)	2,58 (1,06; 6,26); p=0,037
Skutki uboczne leczenia*	29,1% (21,9; 36,6)	4,0% (1,0; 10,2)	5,54 (1,98; 15,53); p=0,0011
Obraz ciała	36,1% (25,8; 46,4)	12,6% (4,5; 25,1)	1,97 (0,81; 4,81); p=0,14
Perspektywy na przyszłość	40,9% (34,0; 47,8)	18,7% (11,6; 27,1)	2,18 (1,31; 3,62); p=0,0027
EQ-5D-5L			
Health utility index (HUI)*	18,2% (12,5; 24,7)	8,3% (3,6; 15,4)	2,08 (0,89; 4,82); p=0,089
EQ-5D-VAS*	36,4% (29,3; 43,6)	12,6% (6,8; 20,1)	3,09 (1,65; 5,77); p=0,0004

* Domeny głównego zainteresowania;

[^] Potwierdzoną poprawę zdefiniowano jako poprawę od wartości wyjściowej większą lub równą wstępnie określonej progowej istotnej zmiany, która utrzymywała się przez 12 tygodni lub dłużej na podstawie najdłuższego interwału oceny PRO. Oszacowania pochodzą z analizy Kaplana–Meiera.

Tabela 39. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło potwierdzone, klinicznie istotne pogorszenie; ide-cel vs SOC; badanie KarMMA-3.

Domena	Skumulowany odsetek pacjentów ze zdarzeniem do 15 miesiąca (95% CI)		HR (95%CI)
	ide-cel N=254	SOC N=132	
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Delforge 2024</i>)			
EORTC QLQ-C30			
GHS/QoL*	18,8% (13,4; 24,9)	24,2% (11,9; 38,7)	0,92 (0,48; 1,74); p=0,79

Domena	Skumulowany odsetek pacjentów ze zdarzeniem do 15 miesiąca (95% CI)		HR (95%CI)
	ide-cel N=254	SOC N=132	
Funkcjonowanie fizyczne (<i>Physical functioning</i>)*	30,8% (23,1; 38,8)	35,9% (20,3; 51,8)	0,74 (0,44; 1,24); p=0,25
Rola społeczna (<i>Role functioning</i>)	21,7% (15,6; 28,5)	19,5% (10,6; 30,5)	0,93 (0,51; 1,71); p=0,82
Funkcjonowanie emocjonalne (<i>Emotional functioning</i>)	18,1% (11,9; 25,5)	35,6% (13,5; 58,6)	0,45 (0,24; 0,86); p=0,015
Funkcjonowanie poznawcze (<i>Cognitive functioning</i>)*	12,3% (7,6; 18,3)	30,6% (15,9; 46,8)	0,30 (0,15; 0,59); p=0,00047
Funkcjonowanie społeczne (<i>Social functioning</i>)	16,8% (11,6; 22,9)	32,5% (17,4; 48,6)	0,55 (0,30; 1,01); p=0,055
Zmęczenie*	21,0% (15,2; 27,4)	18,6% (9,4; 30,2)	0,97 (0,53; 1,80); p=0,93
Nudności i wymioty	5,4% (2,6; 9,9)	5,3% (1,6; 12,2)	0,73 (0,22; 2,46); p=0,62
Ból*	21,5% (15,1; 28,7)	25,1% (12,6; 39,6)	0,71 (0,38; 1,33); p=0,29
Duszność	8,5% (4,7; 13,7)	16,3% (8,0; 27,1)	0,28 (0,13; 0,60); p=0,0011
Bezsennaść	10,5% (5,9; 16,5)	18,1% (8,4; 30,7)	0,38 (0,17; 0,84); p=0,018
Utrata apetytu	11,0% (6,5; 16,7)	4,9% (1,5; 11,3)	1,48 (0,50; 4,42); p=0,48
Zaparcia	4,5% (2,1; 8,4)	14,1% (6,3; 25,0)	0,33 (0,12; 0,86); p=0,023
Biegunka	8,6% (4,6; 14,3)	10,1% (3,3; 21,5)	0,60 (0,22; 1,63); p=0,32
Trudności finansowe	13,2% (7,3; 20,9)	14,5% (5,2; 28,3)	0,79 (0,32; 1,95); p=0,60
EORTC QLQ-MY20			
Objawy choroby*	15,7% (10,0; 22,4)	21,4% (8,1; 38,9)	0,68 (0,32; 1,44); p=0,31
Skutki uboczne leczenia*	10,1% (6,2; 15,1)	22,5% (11,7; 35,5)	0,38 (0,19; 0,75); p=0,0054
Obraz ciała	13,2% (8,4; 19,1)	18,5% (8,1; 32,2)	0,80 (0,38; 1,68); p=0,55
Perspektywy na przyszłość	9,4% (5,5; 14,5)	15,2% (5,6; 29,1)	0,63 (0,28; 1,41); p=0,26
EQ-5D-5L			
Health utility index (HUI)*	19,1% (13,0; 26,2)	14,0% (7,7; 22,2)	0,72 (0,38; 1,36); p=0,31
EQ-5D-VAS*	14,7% (9,8; 20,6)	17,6% (9,3; 28,1)	0,66 (0,33; 1,30); p=0,23

* Domeny głównego zainteresowania.

Tabela 40. Ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia; różne metody postępowania z brakującymi danymi w analizie czasu do potwierdzonego pogorszenia – LOCF (główna) i wielokrotna imputacja (analiza wrażliwości); ide-cel vs SOC; badanie KarMMa-3.

Domena	LOCF HR (95% CI)	Wielokrotna imputacja HR (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja Delforge 2024)		
EORTC QLQ-C30		
GHS/QoL	0,92 (0,48; 1,74)	0,89 (0,46; 1,69)
Funkcjonowanie fizyczne (<i>Physical functioning</i>)	0,74 (0,44; 1,24)	0,73 (0,43; 1,25)
Funkcjonowanie poznawcze (<i>Cognitive functioning</i>)	0,30 (0,15; 0,59)	0,29 (0,14; 0,58)
Zmęczenie	0,97 (0,53; 1,80)	0,74 (0,39; 1,43)
Ból	0,71 (0,38; 1,33)	0,47 (0,26; 0,88)
EORTC QLQ-MY20		
Objawy choroby	0,68 (0,32; 1,44)	0,41 (0,19; 0,88)
Skutki uboczne leczenia	0,38 (0,19; 0,75)	0,29 (0,14; 0,59)
EQ-5D-5L		
<i>Health utility index</i> (HUI)	0,72 (0,38; 1,36)	0,68 (0,36; 1,31)
EQ-5D-VAS	0,66 (0,33; 1,30)	0,78 (0,38; 1,62)

Wyniki w dłuższym okresie obserwacji

W dłuższym okresie obserwacji obserwowano wydłużone korzyści jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów otrzymujących wlew ide-cel w porównaniu z grupą SOC (*Ailawadhi 2024*). Wykazano korzyści z jednorazowej infuzji ide-cel w porównaniu z ciągłym leczeniem SOC. W grupie ide-cel uzyskano minimalną istotną klinicznie (próg MID: +5) poprawę w zakresie domeny GHA/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30, względem wartości początkowej, natomiast w grupie SOC – nie uzyskano takiej poprawy. Autorzy badania wskazują, że wyniki PROs były podobne we wszystkich domenach głównego zainteresowania kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (zmęczenie, funkcjonowanie fizyczne, ból, funkcjonowanie poznawcze) i kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 (objawy choroby, skutki uboczne).

Tabela 41. Compliance w wypełnianiu kwestionariuszy do oceny PROs; ide-cel vs SOC; badanie KarMMa-3.

Domena†	EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-MY20		EQ-5D-5L		EQ-5D-VAS	
	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel N=254	SOC N=132
Początek badania	237/254 (93%)	117/132 (89%)	237/254 (93%)	117/132 (89%)	239/254 (94%)	118/132 (89%)	239/254 (94%)	118/132 (89%)

Domena†	EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-MY20		EQ-5D-5L		EQ-5D-VAS	
	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel N=254	SOC N=132
Ocena początkowa*	206/234 (88%)	NA	206/234 (88%)	NA	210/234 (90%)	NA	210/234 (90%)	NA
1 dzień	187/225 (83%)	95/127 (75%)	187/225 (83%)	94/127 (74%)	189/225 (84%)	98/127 (77%)	189/225 (84%)	98/127 (77%)
2 mies.	162/222 (73%)	95/117 (81%)	161/222 (73%)	94/117 (80%)	162/222 (73%)	94/117 (80%)	162/222 (73%)	94/117 (80%)
3 mies.	159/210 (76%)	76/99 (77%)	157/210 (75%)	76/99 (77%)	159/210 (76%)	77/99 (78%)	159/210 (76%)	77/99 (78%)
4 mies.	155/198 (78%)	67/87 (77%)	154/198 (78%)	67/87 (77%)	156/198 (79%)	69/87 (79%)	156/198 (79%)	69/87 (79%)
5 mies.	161/191 (84%)	62/76 (82%)	161/191 (84%)	62/76 (82%)	160/191 (84%)	64/76 (84%)	160/191 (84%)	64/76 (84%)
6 mies.	153/183 (84%)	51/62 (82%)	154/183 (84%)	51/62 (82%)	154/183 (84%)	52/62 (84%)	154/183 (84%)	52/62 (84%)
7 mies.	145/177 (82%)	48/54 (89%)	145/177 (82%)	48/54 (89%)	145/177 (82%)	48/54 (89%)	145/177 (82%)	48/54 (89%)
8 mies.	141/167 (84%)	39/42 (93%)	140/167 (84%)	39/42 (93%)	141/167 (84%)	39/42 (93%)	141/167 (84%)	39/42 (93%)
9 mies.	126/155 (81%)	35/39 (90%)	124/155 (80%)	35/39 (90%)	126/155 (81%)	35/39 (90%)	126/155 (81%)	35/39 (90%)
10 mies.	119/143 (83%)	32/36 (89%)	119/143 (83%)	32/36 (89%)	119/143 (83%)	32/36 (89%)	119/143 (83%)	32/36 (89%)
11 mies.	113/137 (83%)	29/33 (88%)	112/137 (82%)	29/33 (88%)	113/137 (83%)	29/33 (88%)	113/137 (83%)	29/33 (88%)
12 mies.	96/117 (82%)	24/30 (80%)	94/117 (80%)	24/30 (80%)	97/117 (83%)	24/30 (80%)	97/117 (83%)	24/30 (80%)
13 mies.	89/101 (88%)	23/28 (82%)	89/101 (88%)	23/28 (82%)	89/101 (88%)	23/28 (82%)	89/101 (88%)	23/28 (82%)
14 mies.	71/81 (88%)	23/25 (92%)	70/81 (86%)	23/25 (92%)	71/81 (88%)	23/25 (92%)	71/81 (88%)	23/25 (92%)
15 mies.	62/72 (86%)	17/21 (81%)	62/72 (86%)	17/21 (81%)	62/72 (86%)	17/21 (81%)	62/72 (86%)	17/21 (81%)
16 mies.	50/63 (79%)	14/17 (82%)	49/63 (78%)	14/17 (82%)	50/63 (79%)	14/17 (82%)	50/63 (79%)	14/17 (82%)
17 mies.	43/54 (80%)	11/13 (85%)	43/54 (80%)	11/13 (85%)	43/54 (80%)	11/13 (85%)	43/54 (80%)	11/13 (85%)
18 mies.	42/51 (82%)	9/11 (82%)	42/51 (82%)	9/11 (82%)	42/51 (82%)	9/11 (82%)	42/51 (82%)	9/11 (82%)
19 mies.	33/43 (77%)	9/10 (90%)	33/43 (77%)	9/10 (90%)	33/43 (77%)	9/10 (90%)	33/43 (77%)	9/10 (90%)
20 mies.	27/35 (77%)	9/10 (90%)	27/35 (77%)	9/10 (90%)	27/35 (77%)	9/10 (90%)	27/35 (77%)	9/10 (90%)

* ocena PROs wykonana po leukaferizie, ale przed chemioterapią limfodeplecyjną.

5.4.11.1 Uaktualniona analiza

W doniesieniach konferencyjnych *Delforge 2023b* i *Delforge 2023c* przedstawiono wyniki zaktualizowanej analizy HRQoL w badaniu *KarMMa-3* z wynikami dla wydłużonego okresu obserwacji (data odcięcia

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

danych 28.04.2023) – w pierwszym z nich przedstawiono wyniki dotyczące zmian do 25 miesiąca, a w drugim wyniki zmian do 28 miesiąca w populacji chorych, którzy otrzymali 3-4 wcześniejsze schematy leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i daratumumab (ide-cel: n = 167, SOC: n = 93).

Porównania przeprowadzono na podstawie różnicy w całkowitej średniej zmianie względem wartości wyjściowej w poszczególnych punktach czasowych w horyzoncie obserwacji obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) do 25 i 28 miesięcy między grupami przy użyciu ograniczonej analizy danych podłużnych (cLDA). Wielkość efektu w zakresie średniej różnicy zmian oszacowano za pomocą statystyki g Hedges’a (gdzie 0,02 oznacza mały efekt, 0,50 – średni, a 0,80 - duży). Porównawcze efekty schematów ide-cel vs SOC w czasie do potwierdzonej poprawy i do potwierdzonego pogorszenia (definiowane przez wstępnie określone progi zmian) oceniono za pomocą analiz regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa ze stratyfikacją. Nie uwzględniono korekty uwzględniającej wielokrotne testowanie, a wszystkie podane wartości p są nominalne. Istotność statystyczną ustalono na poziomie $p < 0,05$.

Ogółem 254 pacjentów przydzielono losowo do ramienia ide-cel, a 132 do ramienia standardowego schematu leczenia, spośród nich odpowiednio 167 i 93 otrzymało wcześniej 3-4 schematy leczenia przeciwszpiczakowego. Wyniki przeprowadzonych analiz zawiera poniższa tabela. Różnice między grupami istotne statystycznie wyróżniono **pogrubioną** czcionką, a różnice istotne klinicznie wyróżniono podkreśleniem.

Tabela 42. Średnie różnice zmian parametrów HRQoL w czasie i czas do potwierdzonej poprawy/pogorszenia; ide-cel vs SOC; badanie KarMMa-3.

Domena	MID ^	Zmiana w 25 mies. w stosunku do wartości początkowej †		Potwierdzona po-prawa †	Potwierdzone po-gorszenie †	Zmiana w 28 mies. w stosunku do wartości początkowej #		Potwierdzona po-prawa #	Potwierdzone po-gorszenie #
		MD LS (95% CI) ˆ	MD g Hedges'a (95% CI) ˆ	HR (95% CI) ˆ	HR (95% CI) ˆ	MD LS (95% CI) ˆ	MD g Hedges'a (95% CI) ˆ	HR (95% CI) ˆ	HR (95% CI) ˆ
EORTC QLQ-C30									
QoL/Domeny funkcjonalne									
GHS/QoL‡	4	<u>7,49*</u> (4,78; 10,20)	0,58 (0,37; 0,80)	4,56* (2,27; 9,15)	0,94 (0,51; 1,74)	<u>6,69**</u> (2,72; 10,67)	0,43 (0,17; 0,68)	3,80 (1,60; 9,03)	0,79 (0,38; 1,64)
Funkcjonowanie fi-zyczne‡	5	<u>5,99*</u> (3,50; 8,48)	0,51 (0,29; 0,73)	3,32* (1,70; 6,51)	0,71 (0,43; 1,17)	3,91 (-0,54; 8,36)	0,22 (-0,03; 0,48)	2,21 (1,01; 4,81)	0,72 (0,39; 1,34)
Rola społeczna	6	<u>5,66*</u> (1,97; 9,34)	0,33 (0,11; 0,54)	1,94* (1,01; 3,72)	0,90 (0,51; 1,60)	1,92 (-3,50; 7,33)	0,09 (-0,16; 0,34)	1,29 (0,62; 2,67)	0,89 (0,43; 1,87)
Funkcjonowanie emo-cjonalne	3	<u>5,45*</u> (2,85; 8,05)	0,44 (0,23; 0,66)	2,66* (1,54; 4,60)	0,49* (0,26; 0,90)	<u>3,50</u> (-0,23; 7,23)	0,24 (-0,02; 0,49)	1,82 (0,95; 3,49)	0,47 (0,22; 0,99)
Funkcjonowanie po-znawcze‡	3	<u>6,21*</u> (3,65; 8,77)	0,51 (0,3; 0,73)	3,81* (1,47; 9,87)	0,33* (0,18; 0,64)	<u>6,17**</u> (2,49; 9,85)	0,42 (0,17; 0,68)	5,96 (1,37; 25,90)	0,20 (0,09; 0,46)
Funkcjonowanie spo-łeczne	5	<u>9,65*</u> (5,93; 13,37)	0,55 (0,33; 0,76)	5,52* (2,34; 13,05)	0,49* (0,27; 0,89)	3,49 (-2,03; 9,01)	0,16 (-0,09; 0,42)	3,31 (1,23; 8,87)	0,85 (0,38; 1,86)
Domeny objawów									
Zmęczenie‡	-5	<u>-7,60*</u> (-10,74; -4,46)	-0,51 (-0,73; -0,3)	4,86* (2,33; 10,16)	0,96 (0,54; 1,67)	-4,66 (-9,28; -0,04)	-0,26 (-0,511; 0)	3,11 (1,38; 6,99)	0,96 (0,46; 2,01)
Nudności i wymioty	-3	-1,51 (-3,21; 0,19)	-0,19 (-0,40; 0,02)	4,77* (1,02; 22,22)	0,69 (0,23; 2,05)	-2,36 (-5,09; 0,38)	-0,22 (-0,47; 0,04)	NE	0,74 (0,18; 3,08)
Ból‡	-6	<u>-6,64*</u> (-10,22; -3,05)	-0,39 (-0,61; -0,18)	2,23* (1,15; 4,33)	0,80 (0,43; 1,48)	<u>-7,67**</u> (-12,98; -2,36)	-0,37 (-0,62; -0,11)	1,45 (0,64; 3,28)	0,77 (0,35; 1,69)
Duszność	-4	<u>-9,27*</u> (-12,68; -5,86)	-0,58 (-0,79; -0,36)	3,39* (1,17; 9,83)	0,35* (0,17; 0,72)	<u>-7,50**</u> (-12,67; -2,32)	-0,37 (-0,62; -0,11)	4,32 (0,97; 19,24)	0,26 (0,11; 0,63)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Domena	MID [^]	Zmiana w 25 mies. w stosunku do wartości początkowej [†]		Potwierdzona poprawa [†]	Potwierdzone pogorszenie [†]	Zmiana w 28 mies. w stosunku do wartości początkowej [#]		Potwierdzona poprawa [#]	Potwierdzone pogorszenie [#]
		MD LS (95% CI) [™]	MD g Hedges'a (95% CI) [®]	HR (95% CI) ^Σ	HR (95% CI) [¶]	MD LS (95% CI) [™]	MD g Hedges'a (95% CI) [®]	HR (95% CI) ^Σ	HR (95% CI) [¶]
Bezsennaść	-4	-7,27* (-11,22;-3,33)	-0,39 (-0,60;-0,18)	2,27* (1,09; 4,69)	0,52 (0,25; 1,08)	-6,09** (-12,14;-0,04)	-0,26 (-0,51; 0)	1,46 (0,58; 3,68)	0,49 (0,18; 1,32)
Utrata apetytu	-5	-3,0 (-6,04; 0,05)	-0,21 (-0,42; 0,00)	3,94* (1,46; 10,63)	1,00 (0,39; 2,55)	-2,41 (-7,33; 2,52)	-0,12 (-0,38; 0,13)	3,87 (1,11; 13,47)	1,60 (0,45; 5,67)
Zaparcia	-5	-5,84* (-8,91;-2,78)	-0,40 (-0,62;-0,19)	5,20* (1,55; 17,46)	0,40* (0,16; 1,00)	-5,83** (-10,31;-1,36)	-0,33 (-0,59;-0,08)	3,48 (0,75; 16,13)	0,56 (0,17; 1,82)
Biegunka	-3	-2,66 (-5,84; 0,52)	-0,18 (-0,39; 0,04)	1,55 (0,66; 3,67)	0,64 (0,29; 1,41)	-2,55 (-7,49; 2,40)	-0,13 (-0,39; 0,12)	1,48 (0,49; 4,48)	0,63 (0,19; 2,10)
Problemy finansowe	-3	-4,61* (-8,25;-0,98)	-0,27 (-0,48;-0,06)	2,31 (0,86; 6,23)	0,81 (0,35; 1,88)	bd.	bd.	bd.	bd.
EORTC QLQ-MY20									
Objawy									
Objawy choroby [‡]	-10	-3,68* (-6,01;-1,34)	-0,33 (-0,55;-0,12)	3,30* (1,38; 7,91)	0,75 (0,36; 1,59)	-5,34 (-8,99;-1,69)	-0,37 (-0,63;-0,12)	3,57 (1,04; 12,21)	0,61 (0,24; 1,51)
Skutki uboczne leczenia [‡]	-10	-6,87* (-8,63;-5,1)	-0,82 (-1,04;-0,60)	5,86* (2,10; 16,38)	0,43* (0,23; 0,84)	-8,22 (-10,77;-5,67)	-0,82 (-1,08;-0,55)	5,10 (1,54; 16,85)	0,30 (0,13; 0,69)
Funkcjonowanie									
Obraz ciała	13	7,27* (3,51; 11,03)	0,41 (0,2; 0,62)	2,47* (1,02; 5,98)	0,72 (0,36; 1,44)	3,56 (-2,02; 9,14)	0,16 (-0,09; 0,42)	1,30 (0,46; 3,67)	1,36 (0,50; 3,70)
Perspektywy na przyszłość	9	9,38* (6,26; 12,49)	0,64 (0,42; 0,85)	2,71* (1,64; 4,47)	0,53 (0,25; 1,13)	5,33 (0,77; 9,88)	0,30 (0,04; 0,55)	1,84 (1,01; 3,35)	0,64 (0,24; 1,73)
EQ-5D-5L									
HUI	0,08	0,04* (0,01; 0,07)	0,29 (0,08; 0,50)	2,21* (1,01; 4,83)	0,65 (0,36; 1,20)	bd.	bd.	bd.	bd.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Domena	MID [^]	Zmiana w 25 mies. w stosunku do wartości początkowej [†]		Potwierdzona poprawa [†]	Potwierdzone pogorszenie [†]	Zmiana w 28 mies. w stosunku do wartości początkowej [#]		Potwierdzona poprawa [#]	Potwierdzone pogorszenie [#]
		MD LS (95% CI) [™]	MD g Hedges'a (95% CI) [®]	HR (95% CI) ^Σ	HR (95% CI)	MD LS (95% CI) [™]	MD g Hedges'a (95% CI) [®]	HR (95% CI) ^Σ	HR (95% CI)
EQ-5D-VAS‡	7	8,43* (5,98; 10,88)	0,73 (0,51; 0,95)	2,94* (1,61; 5,38)	0,67 (0,36; 1,27)	7,18** (3,55; 10,81)	0,50 (0,25; 9,03)	3,80 (1,60; 9,03)	0,68 (0,31; 1,46)

[^] Wartości MID stanowiły próg dla zmian między grupami w czasie;

[†] dane z doniesienia konferencyjnego *Delforge 2023b*;

[#] dane z doniesienia konferencyjnego *Delforge 2023c*;

[™] ujemne różnice w średnich LS dla domen objawów i dodatnie różnice dla domen funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia faworyzują ramię ide-cel w porównaniu z ramieniem SOC;

[®] wytyczne interpretacji wartości Hedges' g: 0,20 wskazuje na małe efekty; 0,50 na średnie efekty; 0,80 na duże efekty;

‡ domeny głównego zainteresowania;

* różnica między grupami ide-cel a SOC istotna statystycznie (p<0,05);

** nominalnie statystycznie istotna (p<0,05) i klinicznie istotna (przekraczająca wstępnie określone progi MID) różnica między ramieniem ide-cel a ramieniem SOC;

Σ HR > 1 dla potwierdzonej poprawy wskazuje na korzyść ide-cel vs SOC;

|| HR < 1 dla potwierdzonego pogorszenia wskazuje na korzyść ide-cel vs SOC.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wskaźniki ukończenia ocen HRQoL były wysokie w czasie dla większości wizyt (> 75%). Na początku średnie wyniki dla domen HRQoL były podobne między ramionami. Całkowite średnie różnice zmian obliczonych metodą najmniejszych kwadratów (LS) od wartości początkowej do 25 miesiąca wykazały istotne różnice (nominalna wartość $p < 0,05$) na korzyść ide-cel w 18 z 21 domen HRQoL, przy wielkości efektu g Hedges'a od 0,27 do 0,82. W przypadku 13 z tych domen (w tym 6 głównych domen zainteresowania) różnica w całkowitej średniej zmianie LS od wartości początkowej przekroczyła wstępnie określony próg minimalnej istotnej różnicy (MID). Czas do potwierdzonej poprawy był istotnie krótszy w ramieniu ide-cel niż w ramieniu SOC dla 19 domen, w tym wszystkich głównych domen zainteresowania. Czas do potwierdzonego pogorszenia wykazywał tendencję do bycia dłuższym w ramieniu ide-cel niż w ramieniu SOC dla większości domen i był istotnie dłuższy w przypadku funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania społecznego, duszności i zaparć mierzonych za pomocą EORTC QLQ-C30. Czas do potwierdzenia pogorszenia działań niepożądanych wynikających z leczenia (na podstawie EORTC QLQ-MY20) był istotnie dłuższy u pacjentów w grupie ide-cel, a czas do potwierdzenia poprawy był istotnie krótszy w porównaniu z grupą SOC. W analizie do 28 miesiąca w podgrupie chorych po 3-4 wcześniejszych liniach terapii przeciwszpczakowej uzyskano podobne wyniki, wskazujące na większą poprawę jakości życia zależnej od zdrowia w grupie ide-cel w porównaniu do SOC.

Wyniki w dłuższym okresie obserwacji potwierdziły te uzyskane na wcześniejszym etapie badania. Terapia ide-cel znacząco i istotnie poprawiała objawy związane z MM, funkcjonowanie i ogólny stan zdrowia/HRQoL w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia. Potwierdzona poprawa HRQoL w ramieniu ide-cel nastąpiła szybciej niż w przypadku SOC. Poprawa PROs utrzymywała się przez ponad 2 lata, co jest zauważalne po pojedynczym podaniu ide-cel.

5.4.11.2 Ocena leczenia w opinii pacjentów

W doniesieniu konferencyjnym *Rodríguez Otero 2023b* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy PROs, w której prezentowano wyniki oceny własnej pacjentów dotyczącej doświadczenia ze stosowanym leczeniem, zalety i wady terapii. Na początku badania oraz po 3 i 6 miesiącach terapii przeprowadzano wywiady z pacjentami, celem analizy jakościowej. Pacjentów przydzielono losowo (1:4) do udziału w wywiadach. Podejścia analityczne obejmowały analizę tematyczną i analizę w czasie w aspektach zdrowia i dobrego samopoczucia. Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Zmiany w samopoczuciu pacjentów w trakcie leczenia; ide-cel vs SOC; badanie KarMMa-3.

Domena†	Zmiany od wart. pocz. do 3 mies. terapii		Zmiany od wart. pocz. do 6 mies. terapii	
	ide-cel N=32 ^a	SOC N=16 ^a	ide-cel N=25 ^b	SOC N=10 ^b
Zdrowie fizyczne, n (%)				
Poprawa	19 (59%)	3 (19%)	14 (56%)	1 (10%)
Pogorszenie	8 (25%)	10 (63%)	7 (28%)	8 (80%)
Stabilne/+	3 (9%)	0	2 (8%)	0
Stabilne/-	2 (6%)	2 (13%)	0	0
Niewiadomo/Niejasne	0	1 (6%)	2 (8%)	1 (10%)
Funkcjonowanie fizyczne, n (%)				
Poprawa	15 (47%)	3 (19%)	12 (48%)	2 (20%)
Pogorszenie	7 (22%)	8 (50%)	4 (16%)	6 (60%)
Stabilne/+	8 (25%)	2 (13%)	4 (16%)	0
Stabilne/-	1 (3%)	3 (19%)	2 (8%)	1 (10%)
Niewiadomo/Niejasne	1 (3%)	0	3 (12%)	1 (10%)
Funkcjonowanie społeczne, n (%)				
Poprawa	5 (16%)	1 (6%)	8 (32%)	1 (10%)
Pogorszenie	3 (9%)	6 (38%)	3 (12%)	1 (10%)
Stabilne/+	19 (59%)	5 (31%)	9 (36%)	4 (40%)
Stabilne/-	2 (6%)	2 (13%)	1 (4%)	2 (20%)
Niewiadomo/Niejasne	3 (9%)	2 (13%)	4 (16%)	2 (20%)
Funkcjonowanie emocjonalne, n (%)				
Poprawa	16 (50%)	5 (31%)	12 (48%)	3 (30%)
Pogorszenie	5 (16%)	9 (56%)	6 (24%)	5 (50%)
Stabilne/+	7 (22%)	0	4 (16%)	1 (10%)
Stabilne/-	3 (9%)	1 (6%)	0	0
Niewiadomo/Niejasne	1 (3%)	1 (6%)	3 (12%)	1 (10%)
Życie zawodowe, n (%)				
Poprawa	2 (6%)	1 (6%)	3 (12%)	1 (10%)
Pogorszenie	7 (22%)	2 (13%)	4 (16%)	1 (10%)
Stabilne/+	4 (13%)	2 (13%)	2 (8%)	0
Stabilne/-	6 (19%)	4 (25%)	3 (12%)	2 (20%)
Niewiadomo/Niejasne	0	1 (6%)	3 (12%)	2 (20%)
Na emeryturze w momencie rozpoczęcia badania	13 (41%)	6 (38%)	10 (40%)	4 (40%)
Aktualne (poprzednie 4 tygodnie) samopoczucie, n (%)				

Domena†	Zmiany od wart. pocz. do 3 mies. terapii		Zmiany od wart. pocz. do 6 mies. terapii	
	ide-cel N=32 ^a	SOC N=16 ^a	ide-cel N=25 ^b	SOC N=10 ^b
Poprawa	17 (53%)	3 (19%)	8 (32%)	1 (10%)
Pogorszenie	5 (16%)	6 (38%)	3 (12%)	3 (30%)
Stabilne/+	1 (3%)	0	4 (16%)	0
Stabilne/-	0	0	1 (4%)	1 (10%)
Zmienne	2 (6%)	1 (6%)	2 (8%)	1 (10%)
Niewiadomo	7 (22%)	6 (38%)	7 (28%)	4 (40%)
Aktualne (poprzednie 7 dni) samopoczucie, n (%)				
Poprawa	11 (34%)	1 (6%)	10 (40%)	2 (20%)
Pogorszenie	7 (22%)	7 (44%)	3 (12%)	5 (50%)
Stabilne/+	7 (22%)	4 (25%)	7 (28%)	1 (10%)
Stabilne/-	5 (16%)	3 (19%)	3 (12%)	1 (10%)
Niewiadomo	2 (6%)	1 (6%)	2 (8%)	1 (10%)

a liczba pacjentów z dostępnymi początkowymi danymi i po 3 miesiącach;

b liczba pacjentów z dostępnymi początkowymi danymi i po 6 miesiącach.

Stabilny/+ odnosi się do pacjenta utrzymującego pozytywny stan przez dłuższy czas bez pogorszenia, a stabilny/- jest zdefiniowany jako utrzymujący negatywny stan przez dłuższy czas bez poprawy. Zdrowie fizyczne odnosi się do tego, jak pacjent czuje się fizycznie. Funkcjonowanie fizyczne odnosi się do tego, co pacjent jest w stanie robić w swoim codziennym życiu.

łącznie w ≥ 1 wywiadzie wzięło udział 64 pacjentów ($n = 43$ ide-cel, $n = 21$ SOC) w 9 krajach Europy i USA. W obu grupach łącznie 60, 48 i 38 pacjentów ukończyło wywiady odpowiednio na początku badania i po 3 i 6 miesiącach leczenia. Średni wiek ankietowanych pacjentów w momencie podpisywania zgody wynosił 60,5 lat (mediana 60 lat), a kobiety stanowiły 33%.

Opisując swoje ogólne samopoczucie w ciągu poprzednich 4 tygodni w 3 miesiącu, 53% pacjentów z grupy ide-cel opisało swoje samopoczucie jako w większości poprawione w porównaniu z 19% w grupie SOC. W ramieniu ide-cel 59% i 56% pacjentów zgłosiło poprawę zdrowia fizycznego w porównaniu z 19% i 10% pacjentów w ramieniu SOC odpowiednio po 3 i 6 miesiącach od wartości początkowej; 25% i 28% pacjentów w ramieniu ide-cel zgłosiło pogorszenie zdrowia fizycznego po 3 i 6 miesiącach od wartości początkowej w porównaniu z 63% i 80% pacjentów w ramieniu SOC. W ramieniu ide-cel 47% i 48% pacjentów ide-cel opisało poprawę funkcjonowania fizycznego po 3 i 6 miesiącach od wartości początkowej w porównaniu z 19% i 20% pacjentów w grupie SOC; 22% i 16% pacjentów w ramieniu ide-cel w porównaniu z 50% i 60% pacjentów w ramieniu SOC zgłosiło gorsze funkcjonowanie fizyczne po 3 i 6 miesiącach od wartości początkowej.

Jako zalety terapii ide-cel pacjenci zgłaszali skuteczność ($n = 25$, 58%), minimalne skutki uboczne ($n = 21$, 49%), unikanie innych terapii ($n = 16$, 37%) i jednorazowe podanie ($n = 12$, 28%). Pacjenci z grupy SOC

jako zalety również zgłaszali skuteczność ($n = 10$, 48%) i minimalne skutki uboczne ($n = 8$, 38%). Wady zgłaszane przez pacjentów leczonych ide-cel obejmowały brak skuteczności ($n = 10$, 23%), skutki uboczne po infuzji ($n = 9$, 21%) lub ich brak ($n = 9$, 21%). Natomiast większy odsetek pacjentów z grupy SOC zgłaszał skutki uboczne leczenia ($n = 9$, 43%) i brak skuteczności ($n = 7$, 33%).

Analiza ta dostarcza unikalnego wglądu w kluczowe postrzeganie terapii ide-cel przez pacjentów w porównaniu do schematów leczenia standardowego (SOC). Ogółem, pacjenci otrzymujący ide-cel zgłaszali więcej pozytywnych zmian 6 miesięcy po terapii niż pacjenci otrzymujący SOC, szczególnie w zakresie zdrowia fizycznego i funkcjonowania. Mniej pacjentów leczonych ide-cel opisało skutki uboczne niż pacjentów otrzymujących SOC. Dane te pokazują, że ide-cel jako jednorazowa infuzja może złagodzić obciążenie związane ze złożonymi schematami leczenia standardowego.

5.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa uwzględnia wszystkich pacjentów, którzy otrzymują jakiekolwiek leczenie w badaniu (populacja bezpieczeństwa). Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według MedDRA, nasilenie oceniano wg CTCAE.

W badaniu przedstawiono dane dla AEs raportowanych u $\geq 20\%$ pacjentów w którejkolwiek grup oraz AEs o nasileniu 3-4 stopnia występujących u $\geq 5\%$ pacjentów (dla populacji leczonej). W przypadku występowania danego AE więcej niż raz u danego pacjenta, zdarzenie zostanie policzone jeden raz i według największego nasilenia. Dane dotyczące zgonów zbierano wraz z przyczynami.

W niniejszym raporcie planowano przedstawić dane dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs) raportowanych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji – dla AEs ogółem, AEs o nasileniu 3-4 stopnia oraz zgonów przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji (o medianie 30,9 miesiąca; publikacja *Ailawadhi 2024*). Jednak ze względu na fakt, że dane z dłuższego obserwacji przedstawiono dla populacji ITT ($N=225$ dla grupy ide-cel i $N=132$ dla grupy SOC), a dla krótszego okresu obserwacji (publikacja *Rodriguez-Otero 2023*) dla populacji bezpieczeństwa (populacja leczona – $N=250$ dla grupy ide-cel, $N=126$ dla grupy SOC), zdecydowano się zaprezentować wszystkie dostępne wyniki.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu [specjalnego zainteresowania] (AESI) to zdarzenia o znaczeniu naukowym i medycznym, które są specyficzne dla zrozumienia terapii ide-cel i mogą wymagać ścisłego monitorowania i szybkiej komunikacji przez badacza ze sponsorem. Szybkie zgłaszanie AESI umożliwia ciągły nadzór nad tymi zdarzeniami w celu ich scharakteryzowania i zrozumienia w związku ze stosowaniem ide-cel. W protokole badania zdefiniowano AESI, które po wystąpieniu były natychmiast

zgłaszane jako SAE. AESI obejmowały nowe pierwotne nowotwory złośliwe lub nową diagnozę choroby autoimmunologicznej, reumatologicznej lub nową diagnozę zaburzeń hematologicznych, zespół uwalniania cytokin o nasileniu ≥ 3 stopnia, zespołu aktywacji makrofagów (MAS), toksyczność neurologiczną i zakażenia.

Dane dotyczące specyficznych dla leku zdarzeń niepożądanych, takich jak zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza (iiNT) pochodzą z krótszego okresu obserwacji (pierwsze odcięcie danych), ponieważ w dłuższym okresie obserwacji nie stwierdzono żadnych dodatkowych zdarzeń.

Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzą z publikacji *Rodriguez-Otero 2023* (pierwsze odcięcie danych) i *Ailawadhi 2024* (analiza uaktualniona), oraz doniesienia konferencyjnego *Baz 2023* (dodatkowa analiza cytopenii i zakażeń).

5.5.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) bez względu na nasilenie

Autorzy badania przedstawili dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po randomizacji u co najmniej 20% pacjentów w którejkolwiek z grup, w populacji leczonej. Populacja leczona obejmowała wszystkich pacjentów populacji ITT (poddana randomizacji), którzy przeszli leukaferę lub otrzymali terapię pomostową, chemioterapię limfodeplecyjną (grupa ide-cel) lub którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę daratumumabu, pomalidomidu, lenalidomidu, bortezomibu, iksazomibu, karfilzomibu, elotuzumabu lub deksametazonu (grupa SOC). W przypadku pacjentów w grupie SOC, którzy przeszli leukaferę w przygotowaniu do planowanego leczenia ide-cel podczas udokumentowanej progresji choroby, w trakcie otrzymywania standardowego schematu leczenia, uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane, które wystąpiły przed leukaferą. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z okresu obserwacji o medianie 18,6 miesiąca. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 44. AEs bez względu na stopień nasilenia (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

AEs bez względu na stopień nasilenia	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
AEs ogółem	248 (99%)	123 (98%)	1,02 (0,99; 1,05) p = 0,2850	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2823
Hematologiczne	224 (90%)	90 (71%)	1,25 (1,11; 1,41) p = 0,0002	0,18 (0,09; 0,27) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001

AEs bez względu na stopień nasilenia	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Neutropenia	195 (78%)	55 (44%)	1,79 (1,45; 2,20) p < 0,0001	0,34 (0,24; 0,44) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
Niedokrwistość	165 (66%)	45 (36%)	1,85 (1,44; 2,37) p < 0,0001	0,30 (0,20; 0,41) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Trombocytopenia	136 (54%)	36 (29%)	1,90 (1,41; 2,57) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,36) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Limfopenia	73 (29%)	25 (20%)	1,47 (0,99; 2,20) p = 0,0586	0,09 (0,00; 0,18) NNH = 11 (6; 250) p = 0,0406
Leukopenia	72 (29%)	15 (12%)	2,42 (1,45; 4,04) p = 0,0007	0,17 (0,09; 0,25) NNH = 6 (5; 12) p < 0,0001
Żołądkowo-jelitowe	182 (73%)	65 (52%)	1,41 (1,17; 1,70) p = 0,0003	0,21 (0,11; 0,32) NNH = 5 (4; 10) p < 0,0001
Nudności	112 (45%)	34 (27%)	1,66 (1,21; 2,28) p = 0,0018	0,18 (0,08; 0,28) NNH = 6 (4; 13) p = 0,0004
Biegunka	85 (34%)	30 (24%)	1,43 (1,00; 2,04) p = 0,0504	0,10 (0,01; 0,20) NNH = 10 (6; 140) p = 0,0350
Zaparcia	67 (27%)	9 (7%)	3,75 (1,94; 7,27) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001
Wymioty	51 (20%)	11 (9%)	2,34 (1,26; 4,32) p = 0,0069	0,12 (0,05; 0,19) NNH = 9 (6; 22) p = 0,0011
Inne AEs				
Zakażenia	146 (58%)	68 (54%)	1,08 (0,89; 1,31) p = 0,4210	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4140
Hipofosfatemia	78 (31%)	10 (8%)	3,93 (2,11; 7,33) p < 0,0001	0,23 (0,16; 0,31) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Hipokaliemia	78 (31%)	14 (11%)	2,81 (1,66; 4,76) p = 0,0001	0,20 (0,12; 0,28) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001
Zmęczenie	69 (28%)	44 (35%)	0,79 (0,58; 1,08) p = 0,1390	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1513
Gorączka	69 (28%)	22 (17%)	1,58 (1,03; 2,43) p = 0,0366	0,10 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 67) p = 0,0214
Ból głowy	59 (24%)	24 (19%)	1,24 (0,81; 1,89) p = 0,3212	0,05 (-0,04; 0,13) p = 0,3020

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

AEs bez względu na stopień nasilenia	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Hipomagnezemia	52 (21%)	6 (5%)	4,37 (1,93; 9,89) p = 0,0004	0,16 (0,10; 0,22) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Duszności	44 (18%)	27 (21%)	0,82 (0,54; 1,26) p = 0,3681	-0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,3818
Zespół uwalniania cytokin (CRS), n/N (%)‡	197/225 (88%)	0/126	221,97 (13,95; 3530,97) p = 0,0001	0,88 (0,83; 0,92) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza (iiNT), n/N (%)¶	34/225 (15%)	0/126	38,77 (2,40; 627,10) p = 0,0100	0,15 (0,10; 0,20) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001

‡ Zespół uwalniania cytokin został klasyfikowany wg zmodyfikowanych kryteriów Lee. Zgłaszano zdarzenia najwyższego stopnia; u pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie.

¶ Zidentyfikowane przez badacza zdarzenia neurotoksyczne obejmowały zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego zgłoszony przez badacza jako toksyczny efekt neurologiczny. Zgłaszano zdarzenia najwyższego stopnia; u pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, 99% chorych z grupy ide-cel i 98% pacjentów z grupy SOC (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Najczęstszymi AEs były zdarzenia hematologiczne, które raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie ide-cel w porównaniu do SOC, 90% vs 71%, RR = 1,25 (95% CI: 1,11; 1,41), p = 0,0002, NNH = 6 (95% CI: 4; 11). Spośród hematologicznych AEs istotnie częściej w grupie ide-cel niż SOC występowały:

- Neutropenia: 78% vs 44%, RR = 1,79 (95% CI: 1,45; 2,20), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 3; 5),
- Niedokrwistość: 66% vs 36%, RR = 1,85 (95% CI: 1,44; 2,37), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 5),
- Trombocytopenia: 54% vs 29%, RR = 1,90 (95% CI: 1,41; 2,57), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 7),
- Leukopenia: 29% vs 12%, RR = 2,42 (95% CI: 1,45; 4,04), p = 0,0007, NNH = 6 (95% CI: 5; 12),

Często również występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe – również statystycznie znamienne częściej u chorych z grupy ide-cel niż SOC, 73% vs 52%, RR = 1,41 (95% CI: 1,17; 1,70), p = 0,0003, NNH = 5 (95% CI: 4; 10). Spośród nich istotnie częściej w grupie ide-cel niż SOC raportowano:

- Nudności: 45% vs 27%, RR = 1,66 (95% CI: 1,21; 2,28), p = 0,0018, NNH = 6 (95% CI: 4; 13),
- Zaparcia: 27% vs 7%, RR = 3,75 (95% CI: 1,94; 7,27), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 4; 8),
- Wymioty: 20% vs 9%, RR = 2,34 (95% CI: 1,26; 4,32), p = 0,0069, NNH = 9 (95% CI: 6; 22).

Zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza (iiNT) wystąpiły tylko w grupie ide-cel (AESI dla badanego leku), a ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie większe u chorych z tej grupy:

- CRS: 88% vs 0%, RR = 221,97 (95% CI: 13,95; 3530,97), p = 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2),
- iiNT: 15% vs 0%, RR = 38,77 (95% CI: 2,40; 627,10), p = 0,0100, NNH = 7 (95% CI: 6; 10).

Spośród pozostały AEs istotnie statystycznie częściej u chorych z grupy ide-cel w porównaniu do SOC występowały następujące AEs:

- Hipofosfatemia: 31% vs 8%, RR = 3,93 (95% CI: 2,11; 7,33), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7),
- Hipokaliemia: 31% vs 11%, RR = 2,81 (95% CI: 1,66; 4,76), p = 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 9),
- Gorączka: 28% vs 17%, RR = 1,58 (95% CI: 1,03; 2,43), p = 0,0366, NNH = 10 (95% CI: 6; 67),
- Hipomagnezemia: 21% vs 5%, RR = 4,37 (95% CI: 1,93; 9,89), p = 0,0004, NNH = 7 (95% CI: 5; 11).

5.5.2 Zdarzenia niepożądane (AEs) o nasileniu 3-4 stopnia

W poniższej tabeli przedstawiono AEs o nasileniu 3-4 stopnia, które wystąpiły w okresie obserwacji o medianie 18,6 miesiąca w populacji bezpieczeństwa. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 45. AEs o nasileniu 3-4 stopnia (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

AEs 3-4 stopnia	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
AEs 3-4 stopnia ogółem	233 (93%)	94 (75%)	1,25 (1,12; 1,39) p < 0,0001	0,19 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Hematologiczne	218 (87%)	75 (60%)	1,46 (1,26; 1,70) p < 0,0001	0,28 (0,18; 0,37) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Neutropenia	189 (76%)	50 (40%)	1,91 (1,52; 2,39) p < 0,0001	0,36 (0,26; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Niedokrwistość	127 (51%)	23 (18%)	2,78 (1,89; 4,11) p < 0,0001	0,33 (0,23; 0,42) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Trombocytopenia	106 (42%)	22 (17%)	2,43 (1,62; 3,65) p < 0,0001	0,25 (0,16; 0,34) NNH = 5 (3; 7) p < 0,0001
Limfopenia	70 (28%)	23 (18%)	1,53 (1,01; 2,33) p = 0,0457	0,10 (0,01; 0,18) NNH = 11 (6; 100) p = 0,0289

AEs 3-4 stopnia	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Leukopenia	71 (28%)	11 (9%)	3,25 (1,79; 5,92) p = 0,0001	0,20 (0,12; 0,27) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Żołądkowo-jelitowe	13 (5%)	5 (4%)	1,31 (0,48; 3,59) p = 0,5995	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5816
Nudności	4 (2%)	0	4,55 (0,25; 83,92) p = 0,3079	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1114
Biegunka	4 (2%)	4 (3%)	0,50 (0,13; 1,98) p = 0,3267	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3688
Zaparcia	0	0	0,51 (0,01; 25,35) p = 0,7330	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Wymioty	0	0	0,51 (0,01; 25,35) p = 0,7330	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Inne AEs				
Zakażenia	61 (24%)	23 (18%)	1,34 (0,87; 2,05) p = 0,1850	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1610
Hipofosfatemia	50 (20%)	3 (2%)	8,40 (2,67; 26,40) p = 0,0003	0,18 (0,12; 0,23) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Hipokaliemia	12 (5%)	1 (1%)	6,05 (0,80; 45,99) p = 0,0821	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (15; 107) p = 0,0105
Zmęczenie	4 (2%)	3 (2%)	0,67 (0,15; 2,96) p = 0,5990	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6196
Gorączka	2 (1%)	1 (1%)	1,01 (0,09; 11,01) p = 0,9948	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9948
Ból głowy	0	1 (1%)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,2747	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4270
Hipomagnezemia	2 (1%)	1 (1%)	1,01 (0,09; 11,01) p = 0,9948	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9948
Duszności	4 (2%)	2 (2%)	1,01 (0,19; 5,43) p = 0,9926	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9926
Zespół uwalniania cytokin, n/N (%)‡	9/225 (4%)	0/126	10,68 (0,63; 181,92) p = 0,1017	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (15; 86) p = 0,0057
Neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza, n/N (%)¶	7/225 (3%)	0/126	8,43 (0,49; 146,37) p = 0,1433	0,03 (0,01; 0,06) NNH = 33 (18; 188) p = 0,0180

‡ Zespół uwalniania cytokin został klasyfikowany wg zmodyfikowanych kryteriów Lee. Zgłaszano zdarzenia najwyższego stopnia; u pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie.

¶ Zidentyfikowane przez badacza zdarzenia neurotoksyczne obejmowały zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego zgłoszony przez badacza jako toksyczny efekt neurologiczny. Zgłaszano zdarzenia najwyższego stopnia; u pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie.

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie ide-cel w porównaniu do grupy SOC, 93% vs 75%. Oszacowane ryzyko wystąpienia AEs 3-4 stopnia było znamienne większe w grupie ide-cel względem grupy SOC, RR = 1,25 (95% CI: 1,12; 1,39), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 4; 10).

Spośród AEs o nasileniu 3-4 stopnia, najczęściej występowały zdarzenia hematologiczne – również znamienne częściej w grupie ide-cel w porównaniu do SOC: 87% vs 60%, RR = 1,46 (1,26; 1,70), $p < 0,0001$, NNH = 4 (3; 6). Wszystkie raportowane hematologiczne AEs o nasileniu 3-4 stopnia stwierdzane były istotnie statystycznie częściej w grupie ide-cel w porównaniu do SOC:

- Neutropenia: 76% vs 40%, RR = 1,91 (95% CI: 1,52; 2,39), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95% CI: 3; 4),
- Niedokrwistość: 51% vs 18%, RR = 2,78 (95% CI: 1,89; 4,11), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 5),
- Trombocytopenia: 42% vs 17%, RR = 2,43 (95% CI: 1,62; 3,65), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 3; 7),
- Limfopenia: 28% vs 18%, RR = 1,53 (95% CI: 1,01; 2,33), $p = 0,0457$, NNH = 11 (95% CI: 6; 100),
- Leukopenia: 28% vs 9%, RR = 3,25 (95% CI: 1,79; 5,92), $p = 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 4; 9).

Spośród pozostałych AEs o nasileniu 3-4 stopnia tylko w przypadku hipofosfatemii wykazano istotne statystycznie różnice między grupami – zdarzenia te raportowano częściej w grupie ide-cel w porównaniu do SOC: 20% vs 2%, RR = 8,40 (95% CI: 2,67; 26,40), $p = 0,0003$, NNH = 6 (95% CI: 5; 9).

W doniesieniu konferencyjnym *Scheid 2024a* przedstawiono wyniki w populacji mITT. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły u 213/225 (95%) i 94/126 (75%) pacjentów odpowiednio w grupach ide-cel i SOC; najczęściej były to neutropenia (80% vs 40%), niedokrwistość (51% vs 18%) i trombocytopenia (44% vs 17%). Zdarzenia niepożądane o nasileniu 5 stopnia wystąpiły odpowiednio u 12% i 6% pacjentów, z czego odpowiednio 5% i 2% było spowodowanych progresją choroby.

5.5.2.1 Ustąpienie trombocytopenii lub neutropenii 3-4 stopnia

Trombocytopenię 3-4 stopnia nasilenia definiowano jako liczba płytek krwi $< 50,000/\mu\text{l}$. Ustąpienie trombocytopenii (wyleczenie) uzyskiwano przy liczbie płytek $\geq 50,000/\mu\text{l}$. Neutropenię 3-4 stopnia nasilenia definiowano jako całkowita liczba neutrofili $< 1000/\mu\text{l}$. Ustąpienie neutropenii (wyleczenie) uzyskiwano przy całkowitej liczbie neutrofili $\geq 1000/\mu\text{l}$.

Tabela 46. Ustąpienie trombocytopenii lub neutropenii 3-4 stopnia w ramieniu ide-cel (populacja bezpieczeństwa); badanie KarMMa-3.

ide-cel, N=225		Trombocytopenia	Neutropenia
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja Rodriguez-Otero 2023)			
Liczba chorych ze zdarzeniem o nasileniu 3-4 stopnia w jakimkolwiek czasie w trakcie/w ciągu 1 miesiąca po wlewie ide-cel, n (%)		120 (53%)	217 (96%)
Pacjenci, którzy wyzdrowieli podczas ostatniej oceny w dniu lub przed 1 miesiącem, n (%)†		36 (30%)	128 (59%)
Pacjenci, którzy nie wyzdrowieli podczas ostatniej oceny w dniu lub przed miesiącem 1, n (%)‡		84 (70%)	89 (41%)
Status po 1 miesiącu‡	Wyleczony	71 (85%)	82 (92%)
	Cenzorowano	13 (15%)	7 (8%)
	Zmarł bez ustąpienia AEs	8 (10%)	5 (6%)
	Utrata z obserwacji	2 (2%)	1 (1%)
	AE wciąż obecne	3 (4%)	1 (1%)
Czas do ustąpienia AEs u wszystkich pacjentów, mediana (zakres) [mies.] §		1,9 (1,1-28,3)	1,7 (0,3-26,5)
Czas do ustąpienia AEs u pacjentów, którzy wyzdrowieli, mediana (zakres) [mies.] §		1,7 (1,1-9,2)	1,6 (1,1-5,6)

* Częstość oblicza się na całą populację bezpieczeństwa (N=225).

† Po 1. miesiącu częstość oblicza się na liczbę chorych ze zdarzeniem o nasileniu 3-4 stopnia w jakimkolwiek czasie w trakcie lub przed 1 miesiącem.

‡ Po 1. miesiącu częstość oblicza się na liczbę chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie o nasileniu 3-4 stopnia podczas ostatniej oceny w miesiącu 1 lub wcześniej.

§ Czas do ustąpienia neutropenii 3-4 stopnia zdefiniowano jako czas od wlewu ide-cel do czasu, gdy kryteria wyzdrowienia zostały spełnione po raz pierwszy (miesiąc 1 po wlewie). Pacjenci, u których nie nastąpił powrót do zdrowia po miesiącu 1 bez zgonu, w tym chorzy z wciąż występującym AEs lub utraceni z obserwacji przed wyzdrowieniem, zostali ocenzeni do daty ostatniej oceny po miesiącu 1, a pacjenci, którzy zmarli przed wyzdrowieniem, zostali ocenzeni w dacie odcięcia danych.

Wśród pacjentów w grupie ide-cel, u których rozwinęła się trombocytopenia lub neutropenia o nasileniu 3 lub 4 stopnia, utrzymująca się dłużej niż 1 miesiąc, mediana czasu do wyzdrowienia wyniosła 1,9 miesiąca (95% CI, 1,5 do 2,1) dla trombocytopenii i 1,7 miesiąca (95% CI, 1,5 do 1,9) dla neutropenii.

5.5.3 Zdarzenia niepożądane (AEs) o nasileniu 5 stopnia

Ogółem zdarzenia niepożądane o nasileniu 5 stopnia (czyli skutkujące zgonem) raportowano z częstością 14% w grupie ide-cel (n = 36) i 6% w grupie SOC (n = 8). Ryzyko wystąpienia takich AEs było ponad dwukrotnie większe w grupie ide-cel w porównaniu do SOC, a wynik był istotny statystycznie, RR = 2,27 (95% CI: 1,09; 4,73), p = 0,0291, NNH = 13 (95% CI: 8; 51). Jednak w przypadku oceny poszczególnych rodzajów AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 47. AEs o nasileniu 5 stopnia [zgony] (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

AEs 5 stopnia	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
AEs 5 stopnia ogółem*	36 (14%)^	8 (6%)^	2,27 (1,09; 4,73) p = 0,0291	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 51) p = 0,0096
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15 (6%)	4 (3%)	1,89 (0,64; 5,58) p = 0,2488	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1923
Ogólne pogorszenie stanu fizycznego†,‡	14 (6%)	3 (2%)	2,35 (0,69; 8,03) p = 0,1724	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1057
Nagła śmierć	1 (<1%)	0	0,50 (0,03; 7,99) p = 0,6270	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6567
Dysfunkcja wielu narządów	0	1 (1%)	0,07 (0,00; 1,39) p = 0,0815	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1076
Zakażenia i zarażenia	11 (4%%)	3 (2%%)	2,77 (0,62; 12,32) p = 0,1803	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,0999
Posocznica§	6 (2%)	2 (2%)	6,58 (0,37; 115,84) p = 0,1981	0,02 (0,00; 0,05) NNH = 42 (22; 652) p = 0,0363
Zapalenie płuc	2 (1%)	0	2,53 (0,12; 52,30) p = 0,5481	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3395
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	1 (<1%)	0	0,50 (0,03; 7,99) p = 0,6270	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6567
COVID-19	1 (<1%)	1 (1%)	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Zapalenie płuc COVID-19	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4 (2%)	0	4,55 (0,25; 83,92) p = 0,3079	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1114
Białaczka	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Białaczka plazmocytowa‡	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Szpiczak plazmocytowy‡	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Gruźlakorak jelita cienkiego	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Zaburzenia układu immunologicznego	2 (1%)	0	2,53 (0,12; 52,30) p = 0,5481	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3395
Zespół uwalniania cytokin	2 (1%)	0	2,53 (0,12; 52,30) p = 0,5481	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3395
Zaburzenia układu nerwowego	2 (1%)	0	2,53 (0,12; 52,30) p = 0,5481	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3395

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

AEs 5 stopnia	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Stwardnienie zanikowe boczne	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Udar naczyniowo-mózgowy	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (1%)	1 (1%)	1,01 (0,09; 11,01) p = 0,9948	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9948
Niewydolność oddechowa†	2 (1%)	1 (1%)	1,01 (0,09; 11,01) p = 0,9948	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9948
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Niewydolność nerek‡	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881

^ AEs 5 stopnia (ide-cel vs SOC): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (odpowiednio u 15 [6%] i 4 [3%] pacjentów; zakażenia i zarażenia (u 11 [4%] i 3 [2%]); łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory, w tym torbiele i polipy (u 4 [2] i 0); zaburzenia układu odpornościowego (u 2 [1%] i 0); zaburzenia układu nerwowego (u 2 [1%] i 0); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (u 2 [1%] i 1 [1%]); oraz zaburzenia nerek i układu moczowego (u 1 [<1%] i 0).

* AEs o nasileniu 5 stopnia, które wystąpiły u ≥1 pacjenta. W ramieniu SOC, u pacjentów, którzy przeszli leukaferzę w celu przygotowania do planowanego leczenia ide-cel po udokumentowanym postępie choroby w standardowym schemacie, uwzględniono tylko działania niepożądane przed leukaferzą.

† Ogólne pogorszenie stanu fizycznego zdefiniowano jako pacjentów bez wyraźnych lub dominujących oznak lub objawów.

‡ Spośród AEs 5 stopnia w grupie ide-cel i SOC, 18 z 36 pacjentów w ramieniu ide-cel (14 pacjentów z ogólnym pogorszeniem stanu zdrowia, 1 pacjent z białaczką plazmocytową, 1 pacjent ze szpiczakiem plazmocytowym, 1 pacjent z niewydolnością oddechową i 1 pacjent z niewydolnością nerek) i 3 z 8 pacjentów w ramieniu SOC miało określenia zgodne z progresją szpiczaka; 6 z 18 pacjentów przydzielonych losowo do ramienia ide-cel nigdy nie otrzymało ide-cel.

§ W ramieniu ide-cel odnotowano n=3 przypadki sepsy oraz n=1 przypadków sepsy wywołanej przez Candida, n=1 przypadków sepsy wywołanej przez Klebsiella oraz n=1 przypadków sepsy wywołanej przez płucą; w ramieniu SOC odnotowano n=1 przypadków sepsy wywołanej przez Escherichia oraz n=1 przypadków sepsy neutropenicznej.

W populacji ITT 109 pacjentów (28%) zmarło w trakcie badania w okresie obserwacji o medianie 18,6 miesięcy: w grupie ide-cel raportowano 75 (30%) zgonów i 34 (26%) w grupie SOC (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami), większość z nich wynikała z progresji choroby (17% w obu grupach) lub zdarzeń niepożądanych (6% w obu grupach). Częstość zgonów z powodu chorób zakaźnych była podobna w obu grupach (12 pacjentów [5%] w grupie ide-cel i 6 [5%] w grupie SOC). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku zgonu z określonej przyczyny. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 48. Zgony (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

AEs bez względu na stopień nasilenia	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
Liczba zgonów ogółem	75 (30%)	34 (26%)	1,15 (0,81; 1,62) p = 0,4396	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4286
Progresja choroby	44 (17%)	23 (17%)	0,99 (0,63; 1,57) p = 0,9801	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9801

AEs bez względu na stopień nasilenia	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs*	15 (6%)	8 (6%)	0,97 (0,42; 2,24) p = 0,9513	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9515
Inne przyczyny †	14 (6%)	3 (2%)	2,43 (0,71; 8,29) p = 0,1577	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,0936
Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe	2 (1%)‡	0	2,61 (0,13; 53,93) p = 0,5351	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3333

* Zgony z powodu AEs w ramieniu ide-cel: sepsa (n=3), COVID-19 (n=2), wstrząs septyczny (n=2), aspergiloza oskrzelowo-płucna (n=1), posocznica wywołana *Candida* (n=1), zakażenie cytomegalowirusem (n=1), zapalenie płuc (n=1), posocznica płucna (n=1), stwardnienie zanikowe boczne (n=1), udar naczyniowy mózgu (n=1) i zespół uwalniania cytokin (n=1). Zgony z powodu AEs w ramieniu SOC: sepsa (n=2), COVID-19 (n=2), posocznica wywołana *Escherichia* (n=1), posocznica neutropeniczna (n=1), zespół dysfunkcji wielonarządowej (n=1) i niewydolność oddechowa (n=1).

† Inne przyczyny w ramieniu ide-cel: zgon (n=9), krwiak opłucnej (*hemothorax*) (n=1), niewydolność oddechową (n=1), niewydolność serca (n=1), posocznice (n=1) i krwotok mózgowy (n=1). Inne przyczyny w ramieniu SOC: zgon (n=2) i eutanazję (n=1).

‡ Obejmowały białaczkę (n=1) i gruczolakoraka trzustki (n=1).

5.5.4 Zakażenia

W okresie obserwacji o medianie 18,6 miesięcy zakażenia stwierdzono u ponad połowy wszystkich chorych – 58% w grupie ide-cel i 54% w grupie SOC (Tabela 107). Spośród nich zakażenia o nasileniu 3-4 stopnia raportowano odpowiednio u 24% i 18% pacjentów obu grup (Tabela 45), a zakażenia o nasileniu 5 stopnia (skutkujące zgonem) odpowiednio u 4% i 2% (Tabela 47). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zakażeń (publikacja *Rodriguez-Otero 2023*).

Najczęstszymi zakażeniami były zakażenia górnych dróg oddechowych (u 29 pacjentów [12%] w grupie ide-cel i u 9 [7%] w grupie SOC) i zapalenie płuc (odpowiednio u 26 [10%] i 9 [7%] chorych). W grupie ide-cel zakażenia wystąpiły w trakcie lub po wlewie leku u 120 ze 146 pacjentów (82%).

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Baz 2023* przedstawiono dodatkową analizę bezpieczeństwa, oceniającą częstość występowania i leczenie zakażeń w badaniu *KarMMa-3* w okresie obserwacji o medianie 24,1 miesiące. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Częstość występowania i leczenie cytopenii (populacja leczona); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

AEs bez względu na stopień nasile- nia	ide-cel, N=225*												SOC, N=26											
	<3 mies.			≥3 mies. do <6 mies.					≥6 mies.				<3 mies.			≥3 mies. do <6 mies.					≥6 mies.			
	Ogół- tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół- tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół- tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół- tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół- tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół- tem	3 st.	4 st.	5 st.
DCO 03.10.2022: mediana 24,1 mies. (zakres: 5,-41,0) (doniesienie konferencyjne Baz 2023)																								
Pacjenci pozostają- cy w danym od- stępie czasowym	225			216					204				126			106					78			
Zakażenia	74 (33%)			52 (24%)					45 (22%)				46 (37%)			22 (21%)					26 (33%)			
Przyczyna																								
Bakteria	22 (10%)	6 (3%)	0	0	10 (5%)	2 (1%)	2 (1%)	0	8 (4%)	4 (2%)	0	1 (<1%)	8 (6%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	8 (8%)	3 (3%)	1 (1%)	0	6 (8%)	5 (6%)	0	0
Wirus	13 (6%)	3 (1%)	0	0	21 (10%)	8 (4%)	0	0	14 (7%)	4 (2%)	0	2 (1%)	13 (10%)	2 (2%)	0	0	9 (8%)	3 (3%)	1 (1%)	0	9 (12%)	3 (4%)	0	1 (1%)
Grzyb	9 (4%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	3 (1%)	0	0	1 (<1%)	3 (2%)	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0	3 (4%)	0	0	0
Inne	41 (18%)	7 (3%)	2 (1%)	2 (1%)	28 (13%)	6 (3%)	2 (1%)	0	32 (16%)	8 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)	27 (21%)	3 (2%)	0	0	14 (13%)	2 (2%)	0	0	17 (22%)	4 (5%)	1 (1%)	1 (1%)
Leczenie ogółem																								
Antybiotyki	212 (94%)			55 (25%)					46 (23%)				51 (41%)			26 (25%)					25 (32%)			
Leki przeciwwiru- sowe	53 (24%)			11 (5%)					13 (6%)				13 (10%)			8 (8%)					4 (5%)			
Leki przeciwgrzybi- cze	1 (<1%)			0					3 (1%)				3 (2%)			0					0			

* u jednego pacjenta z ramienia ide-cel, który nie otrzymał ide-cel okazało się w późniejszym etapie, że nie otrzymał terapii pomostowej i nie był włączony do zaktualizowanej analizy bezpieczeństwa; Najczęstsze zakażenia 5 stopnia w ramieniu ide-cel: sepsa (1,3%), zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, posocznica Candida, posocznica Klebsiella, posocznica płucna (0,4% każde) vs COVID-19, posocznica Escherichia i sepsa neutropeniczna (0,8% każde) w grupie SOC.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Ogółem autorzy badania podali, że częstość występowania zakażeń o nasileniu 3-4 stopnia była wysoka w okresie do <3 miesięcy i pozostawała spójna w czasie w obu grupach (ide-cel: 7,6% pacjentów w okresie <3 mies., 8,3% pacjentów w okresie od 3 do < 6 mies., 6,4% pacjentów w okresie ≥6 mies.). Zakażenia bakteryjne dowolnego stopnia były częstsze w grupie ide-cel w porównaniu z SOC, z wyższą częstością występowania w okresie <3 mies. (10% vs 6%), ale ich częstość zmniejszyła się w późniejszych punktach czasowych. Częstość występowania zakażeń wirusowych o nasileniu ≥3 stopnia pozostawała niska i spójna w czasie. Zakażenia grzybicze były rzadkie. Zgony z powodu zakażeń wystąpiły u 3 (1,3%) pacjentów z grupy ide-cel w porównaniu z 1 (0,8%) w SOC w okresie <3 mies., u 0 pacjentów w okresie 3 do <6 mies. i u 7 (3,4%) pacjentów z grupy ide-cel w porównaniu z 2 (2,6%) w SOC w okresie ≥ 6 mies. zakażenia leczone były głównie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi.

5.5.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Autorzy badania KarMM-3 przedstawili dane doczytacie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), które wystąpiły od momentu randomizacji u ≥1% pacjentów z którejkolwiek z grup leczenia. W grupie SOC, u pacjentów poddanych leukaferizie w ramach przygotowania do planowanego podania ide-cel po udokumentowanej progresji choroby w trakcie standardowego schematu leczenia, uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane przed leukaferizą. Wyniki z okresu obserwacji o medianie 18,6 miesiąca zawiera tabela poniżej. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 50. SAEs (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMA-3*.

SAEs	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
SAEs ogółem	130 (52%)	48 (38%)	1,37 (1,06; 1,76) p = 0,0157	0,14 (0,03; 0,24) NNH = 8 (5; 30) p = 0,0094
Zakażenia i zarażenia*	61 (24%)	25 (20%)	1,23 (0,81; 1,86) p = 0,3266	0,05 (-0,04; 0,13) p = 0,3080
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	34 (14%)	8 (6%)	2,14 (1,02; 4,49) p = 0,0436	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 14 (8; 81) p = 0,0182
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego†	17 (7%)	4 (3%)	2,14 (0,74; 6,23) p = 0,1621	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1041
Gorączka	12 (5%)	1 (1%)	6,05 (0,80; 45,99) p = 0,0821	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (15; 107) p = 0,0105

SAEs	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Nowotwory	23 (9%)	4 (3%)	2,90 (1,02; 8,20) p = 0,0449	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (10; 77) p = 0,0122
Białaczka plazmocytoza	3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,04) p = 0,4017	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1948
Hematologiczne	20 (8%)	4 (3%)	2,52 (0,88; 7,22) p = 0,0851	0,05 (0,00; 0,09) NNH = 21 (11; 360) p = 0,0376
Neutropenia gorączkowa	10 (4%)	2 (2%)	2,52 (0,56; 11,33) p = 0,2281	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1476
Neutropenia	5 (2%)	1 (1%)	2,52 (0,30; 21,34) p = 0,3965	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3095
Małopłytkowość	2 (1%)	2 (2%)	0,50 (0,07; 3,54) p = 0,4906	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5281
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	17 (7%)	5 (4%)	1,71 (0,65; 4,54) p = 0,2784	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2298
Złamanie patologiczne	6 (2%)	0	6,58 (0,37; 115,84) p = 0,1981	0,02 (0,00; 0,05) NNH = 42 (22; 652) p = 0,0363
Ból pleców	4 (2%)	2 (2%)	1,01 (0,19; 5,43) p = 0,9926	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9926
Ból kości	3 (1%)	1 (1%)	1,51 (0,16; 14,39) p = 0,7191	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6983
Ból kończyn	0	2 (2%)	0,10 (0,00; 2,09) p = 0,1383	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2093
Zaburzenia układu nerwowego	16 (6%)	5 (4%)	1,61 (0,60; 4,30) p = 0,3396	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2963
Obniżony poziom świadomości	4 (2%)	0	4,55 (0,25; 83,92) p = 0,3079	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1114
Afazja	3 (1%)	1 (1%)	1,51 (0,16; 14,39) p = 0,7191	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6983
Encefalopatia	3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,04) p = 0,4017	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1948
Ucisk rdzenia kręgowego	3 (1%)	2 (2%)	0,76 (0,13; 4,47) p = 0,7576	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7674
Zaburzenia nerek i układu moczowego	14 (6%)	2 (2%)	3,53 (0,81; 15,28) p = 0,0919	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 25 (14; 237) p = 0,0285
Ostre uszkodzenie nerek	8 (3%)	2 (2%)	2,02 (0,43; 9,35) p = 0,3706	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,3057
Niewydolność nerek	3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,04) p = 0,4017	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1948

SAEs	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia układu odpornościowego	12 (5%)	0	12,65 (0,76; 211,93) p = 0,0776	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 21 (13; 53) p = 0,0012
Zespół uwalniania cytokin	10 (4%)	0	10,63 (0,63; 179,87) p = 0,1016	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (15; 78) p = 0,0038
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	5 (2%)	0	5,57 (0,31; 99,86) p = 0,2439	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0636
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12 (5%)	6 (5%)	1,01 (0,39; 2,62) p = 0,9870	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9870
Duszność	3 (1%)	1 (1%)	1,51 (0,16; 14,39) p = 0,7191	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6983
Zaburzenia serca	11 (4%)	7 (6%)	0,79 (0,31; 1,99) p = 0,6205	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6327
Migotanie przedsionków	4 (2%)	3 (2%)	0,67 (0,15; 2,96) p = 0,5990	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6196
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	11 (4%)	4 (3%)	1,39 (0,45; 4,27) p = 0,5693	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5461
Hiperkalcemia	5 (2%)	1 (1%)	2,52 (0,30; 21,34) p = 0,3965	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3095
Zaburzenia psychiczne	9 (4%)	2 (2%)	2,27 (0,50; 10,34) p = 0,2901	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2144
Stan splątania	6 (2%)	1 (1%)	3,02 (0,37; 24,85) p = 0,3031	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1987
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6 (2%)	3 (2%)	1,01 (0,26; 3,96) p = 0,9909	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9909
Biegunka	1 (<1%)	2 (2%)	0,25 (0,02; 2,75) p = 0,2585	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3155
Zaburzenia naczyniowe	6 (2%)	1 (1%)	3,02 (0,37; 24,85) p = 0,3031	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1987
Zakrzepica żył głębokich	3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,04) p = 0,4017	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1948

* Obejmowało zapalenie płuc, grypę, sepsę, COVID-19, zapalenie płuc COVID-19 i zapalenie płuc wywołane przez Legionellę.

† Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego zdefiniowano jako brak wyraźnych lub dominujących oznak lub objawów u pacjentów.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 130 pacjentów (52%) w grupie ide-cel i u 48 pacjentów (38%) w grupie standardowego schematu leczenia. Ryzyko wystąpienia SAEs było o 37% większe w grupie ide-cel w porównaniu do grupy SOC, a wynik był istotny statystycznie, RR = 1,37 (95% CI: 1,06; 1,76), p = 0,0157, NNH = 8 (95% CI: 5; 30). Najczęstszymi SAEs były zakażenia i zarażenia, odpowiednio 24% w grupie ide-cel i 20% w grupie SOC (brak istotnych statystycznie różnic między grupami).

Spośród SAEs istotnie statystycznie częściej w grupie ide-cel wystąpiły ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, u 34 (14%) pacjentów z grupy ide-cel i 8 (6%) z grupy SOC, RR = 2,14 (95% CI: 1,02; 4,49),

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

$p = 0,0436$, NNH = 14 (95% CI: 8; 81), a także nowotwory, odpowiednio u 23 (9%) i 4 (3%) pacjentów, RR = 2,90 (95% CI: 1,02; 8,20), $p = 0,0449$, NNH = 17 (95% CI: 10; 77).

5.5.6 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

Związek raportowanego zdarzenia niepożądanego z badanym leczeniem oceniany był przez badacza. Dane na temat zdarzeń niepożądanych uznanych za związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs), raportowanych w okresie obserwacji o medianie 18,6 miesiąca, zawiera tabela poniżej.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMA-3*.

TRAEs	ide-cel N=225	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
≥1 TRAEs 5 stopnia*	6 (3%)	1 (1%)†	3,36 (0,41; 27,60) p = 0,2593	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1602
Zakażenia i zarażenia	5 (2%)	1 (1%)	2,80 (0,33; 23,70) p = 0,3448	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2573
Posocznica‡	5 (2%)	1 (1%)	2,80 (0,33; 23,70) p = 0,3448	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2573
Zaburzenia układu immunologicznego	2 (1%)	0	2,81 (0,14; 58,07) p = 0,5038	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3181
Zespół uwalniania cytokin	2 (1%)	0	2,81 (0,14; 58,07) p = 0,5038	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3181

* W ramieniu SOC, u pacjentów poddanych leukaferizie w ramach przygotowania do planowanego leczenia ide-cel po udokumentowanej progresji choroby w standardowym schemacie, uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane występujące przed leukaferizą.

† Pacjent otrzymał elotuzumab/pomalidomid/deksametazon (EloPd).

‡ W ramieniu ide-cel wystąpiły: n=1 posocznica wywołana Candida, posocznica wywołana Klebsiella i posocznica płucnej; w ramieniu SOC: n=1 posocznica neutropeniczna.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 5 stopnia wystąpiły u 6 z 225 pacjentów (3%) w grupie ide-cel i u 1 z 126 pacjentów (1%) w grupie SOC; najczęstszym z tych zdarzeń była sepsa, która wystąpiła odpowiednio u 5 pacjentów (2%) i 1 pacjenta (1%). Jako związane ze stosowanym leczeniem ide-cel uznano również zaburzenia układu immunologicznego w postaci zespołu uwalniania cytokin, raportowane u 2 (1%) pacjentów, przy braku takich zdarzeń w grupie SOC. Żadne ze stwierdzonych TRAEs nie występowały znamienne statystycznie częściej w którejkolwiek z grup.

5.5.7 Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (SPM)

Występowanie kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych (SPM) podlegało ocenie w ramach AESI. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące SPM odnotowanych w okresie obserwacji o medianie 18,6 miesiąca.

Tabela 52. Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (populacja leczona); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

TRAEs	ide-cel N=250	SOC N=126	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)				
≥1 SPM, n (%)	13 (6%)	5 (4%)	1,31 (0,48; 3,59) p = 0,5995	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5816
Inwazyjne SPM, n (%)	9 (4%)	3 (2%)	1,51 (0,42; 5,49) p = 0,5296	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4978
Hematologiczne	3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,04) p = 0,4017	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1948
Zespół mielodysplastyczny	2 (1%)	0	2,53 (0,12; 52,30) p = 0,5481	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3395
Ostra białaczka szpikowa	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Guzy lite	6 (3%)	3 (2%)	1,01 (0,26; 3,96) p = 0,9909	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9909
Czerniak złośliwy	2 (1%)	0	2,53 (0,12; 52,30) p = 0,5481	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3395
Rak piersi (o obustronnym pochodzeniu)	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Rak piersi	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Gruczolakorak odbytnicy	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Gruczolakorak jelita cienkiego	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego	0	1 (1%)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,2747	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4270
Plama soczewicowata złośliwa (lentigo maligna)	0	1 (1%)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,2747	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4270
Rak oskrzeli	0	1 (1%)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,2747	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4270
Nieinwazyjne SPM (rak skóry inny niż czerniak), n (%)	4 (2%)	2 (2%)	1,01 (0,19; 5,43) p = 0,9926	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9926
Rak podstawnokomórkowy	2 (1%)	1 (1%)	1,01 (0,09; 11,01) p = 0,9948	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9948
Rak płaskonabłonkowy	2 (1%)	1 (1%)	1,01 (0,09; 11,01) p = 0,9948	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9948
Rak płaskonabłonkowy skóry	1 (<1%)	0	1,52 (0,06; 37,00) p = 0,7978	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5881
Choroba Bowena	0	1 (1%)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,2747	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4270

Częstość występowania kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych była podobna w grupie ide-cel i grupie standardowego schematu leczenia (odpowiednio 6% i 4%). Inwazyjne SPM wystąpiły u 4% chorych z grupy ide-cel i 2% w grupie SOC, a nieinwazyjne SPM u 2% pacjentów w obu grupach. W żadnym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia SPM.

5.5.8 Zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza (iiNT)

Podanie komórek CAR-T wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS). CRS jest potencjalnie ciężkim zaburzeniem związanym z niekontrolowaną aktywacją i proliferacją komórek CAR-T oraz towarzyszącym wydzielaniem cytokin. CRS charakteryzuje się wysoką gorączką, zmęczeniem, nudnościami, bólem głowy, dusznością, tachykardią, dreszczami, niedociśnieniem, niedotlenieniem, bólem mięśni/artralgią, anoreksją i nieprawidłowościami neurologicznymi (np. zmienionym stanem psychicznym, afazją, zmienionym poziomem świadomości oraz drgawkami lub aktywnością przypominającą drgawki). Nieprawidłowości laboratoryjne mogą obejmować cytopenię, koagulopatię, zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłowości czynności nerek i wątroby, a także podwyższone stężenie białka C-reaktywnego, ferrytyny i cytokin. Zaburzenia czynności narządów, w szczególności serca, płuc i neurologiczna, mogą być obserwowane jako część CRS.

Terapia komórkami CAR-T wiąże się również z potencjalnie poważnymi toksycznościami neurologicznymi. Etiologia i optymalne leczenie toksyczności neurologicznych pozostają niejasne. Objawy neurologiczne mogą obejmować zmieniony stan psychiczny, afazję, zmieniony poziom świadomości oraz drgawki lub aktywność podobną do drgawek i mogą towarzyszyć CRS (wyrzedzać lub następować po innych objawach CRS) lub mogą występować w izolacji. Objawy neurologiczne mogą rozpocząć się od 3 do 23 dni (średnio 10 dni) po infuzji komórek CAR-T, a w ciężkich przypadkach mogą wymagać przyjęcia na OIOM w celu częstego monitorowania, wspomagania oddychania lub intubacji w celu ochrony dróg oddechowych. Wszelkie oznaki lub objawy neurotoksyczności (inne niż ból głowy) powinny skutkować hospitalizacją.

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne informacje na temat występowania CRS oraz neurotoksyczności zidentyfikowanej przez badacza (iiNT) u chorych z ramienia ide-cel.

Tabela 53. Zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza w ramieniu ide-cel (populacja leczona); badanie *KarMMa-3*.

AEs		CRS N=225	iiNT N=225
DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) (publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>)			
Zdarzenie, n (%) [*]	Ogółem	197 (88%)	34 (15%)
	1 stopnia	123 (55%)	13 (6%)
	2 stopnia	62 (28%)	14 (6%)
	3 stopnia	6 (3%)	5 (2%)
	4 stopnia	3 (1%)	2 (1%)
	5 stopnia	2 (1%) [†]	0
Czas do pierwszego wystąpienia, mediana (zakres) [dni] ‡	Ogółem	1,0 (1,0-14,0)	3,0 (1,0-317,0§)
	≥3 stopnia	6,0 (2-10)	8,0 (2-46)
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]	Ogółem	4,0 (1,0-51,0)	2,0 (1,0-37,0)
	≥3 stopnia	8,0 (1-51)	2,5 (1,0-252,0) [^]
Leki stosowane w leczeniu, n (%)	Tocilizumab	161 (72%)	–
	1 dawka	92 (41%)	–
	>1 dawka	69 (31%)	–
	Siltuksimab	3 (1%)	–
	Anakinra	7 (3%)	–
	Sterydy ¶	64 (28%)	15 (7%)

* CRS był oceniany wg zmodyfikowanych kryteriów Lee; zgłaszane są zdarzenia o najwyższym stopniu nasilenia, pacjent mógł mieć >1 zdarzenie;

† 2 pacjentów doświadczyło CRS 5 stopnia (zgon). Jedno ze zdarzeń CRS stopnia 5 wystąpiło po zmniejszeniu czynności narządów (ostry zawał mięśnia sercowego potencjalnie związany z niedokrwistością i szybkim trzepotaniem przedsionków; pacjent zmarł 6. dnia), a 1 z powodu współistniejącej sepsy 5. stopnia wywołanej *Candida*;

‡ Czas do pierwszego wystąpienia CRS lub neurotoksyczności: pierwsza data rozpoczęcia CRS lub neurotoksyczności – data infuzji + 1;

§ U jednego pacjenta rozwinęła się encefalopatia w dniu 317, co nie zostało uznane przez badacza za związane z ide-cel, ale związane z pogarszającym się zapaleniem płuc i zapaleniem okężnicy wywołanym przez *Clostridium difficile*. Następny najdłuższy czas do wystąpienia zdarzenia neurotoksyczności wynosił 46 dni;

|| Algorytm czasu trwania: jeśli przerwa między 2 zdarzeniami wynosiła ≤1 dzień, to te 2 zdarzenia były uznawane za 1 zdarzenie niezależnie od zmiany stopnia, zmiany relacji lekowej lub zmiany nasilenia;

[^] dane dla DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja *Ailawadhi 2024*);

¶ protokół nie przewidywał stosowania sterydów, ich stosowanie opierało się na ocenie klinicznej;

CRS – zespół uwalniania cytokin (*cytokine release syndrome*); iiNT – neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza (*investigator-identified neurotoxicity*).

Zespół uwalniania cytokin wystąpił u 197 z 225 pacjentów (88%), którzy otrzymali ide-cel, w większości o nasileniu 1 lub 2 stopnia (u 186 [83%]). Łącznie 11 pacjentów (5%) miało CRS stopnia 3 lub wyższego; u 9 pacjentów (4%) o nasileniu 3 lub 4 stopnia, a 2 (1%) – 5 stopnia (zgon). Przyczynami zgonu u tych 2 pacjentów były pogorszenie czynności narządów (u 1 pacjenta) i współistniejąca sepsa stopnia 5 związana z wystąpieniem *Candida* (u 1 chorego). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosiła 1 dzień (zakres od 1 do 14), a mediana czasu trwania wynosiła 3,5 dnia (zakres

od 1 do 51). Zespół uwalniania cytokin leczono głównie tocilizumabem (u 72% pacjentów, u 41% wystarczyło podanie jednej dawki, a u 31% konieczne było podanie więcej niż jednej dawki) i glikokortykosteroidami (u 28% chorych).

Zdarzenia neurotoksyczne zidentyfikowane przez badacza wystąpiły u 34 z 225 pacjentów (15%) w grupie ide-cel, głównie o nasileniu 1 lub 2 stopnia (u 12%). Ogółem iiNT o nasileniu ≥ 3 stopnia stwierdzono u 7 pacjentów (3%). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia neurotoksycznego (od dnia wlewu +1) wynosiła 3 dni (zakres od 1 do 317), a mediana czasu trwania wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 37). Zdarzenia neurotoksyczne leczono glikokortykosteroidami u 7% pacjentów. Encefalopatię zgłoszono u 1 pacjenta 317 dni po infuzji ide-cel; badacz uznał, że zdarzenie to było związane z zaostreniem zapalenia płuc i zapaleniem jelit wywołanym przez *Clostridium difficile*, a nie z leczeniem lekiem ide-cel.

W dłuższym okresie obserwacji nie wystąpiły żadne dodatkowe zdarzenia CRS lub iiNT związane z ide-cel. Nie zgłoszono żadnego przypadku parkinsonizmu ani zespołu Guillaina-Barrégo, a 2 (1%) pacjentów miało porażenie nerwów czaszkowych nieprzypisane przez badacza do ide-cel.

5.5.9 Cytopenia

W badaniu *KarMMA-3* przedstawiono szczegółową analizę cytopenii oraz jej leczenia. Wyniki zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Baz 2023*.

Tabela 54. Częstość występowania i leczenie cytopenii (populacja leczona); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

AEs bez względu na stopień nasilenia	ide-cel, N=225*												SOC, N=26											
	<3 mies.				≥3 mies. do <6 mies.				≥6 mies.				<3 mies.				≥3 mies. do <6 mies.				≥6 mies.			
	Ogół-tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół-tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół-tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół-tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół-tem	3 st.	4 st.	5 st.	Ogół-tem	3 st.	4 st.	5 st.
DCO 03.10.2022: mediana 24,1 mies. (zakres: 5,-41,0) (doniesienie konferencyjne Baz 2023)																								
Pacjenci pozostający w danym odstępie czasowym	225				216				204				126				106				78			
Cytopenia	203 (90%)	37 (16%)	159 (71%)	0	68 (31%)	25 (12%)	27 (13%)	0	38 (19%)	17 (8%)	13 (6%)	0	81 (64%)	34 (27%)	31 (25%)	0	42 (40%)	25 (24%)	5 (5%)	0	29 (37%)	11 (14%)	9 (12%)	0
Neutropenia	185 (82%)	33 (15%)	149 (66%)	0	37 (17%)	16 (7%)	15 (7%)	0	15 (7%)	8 (4%)	4 (2%)	0	51 (40%)	24 (19%)	20 (16%)	0	19 (18%)	12 (11%)	4 (4%)	0	17 (22%)	7 (9%)	6 (8%)	0
Niedokrwistość	127 (56%)	96 (43%)	0	0	28 (13%)	16 (7%)	0	0	12 (6%)	7 (3%)	0	0	33 (26%)	14 (11%)	0	0	12 (11%)	5 (5%)	0	0	13 (17%)	4 (5%)	0	0
Trombocytopenia	113 (50%)	27 (12%)	59 (26%)	0	30 (14%)	8 (4%)	14 (6%)	0	21 (10%)	9 (4%)	8 (4%)	0	33 (26%)	9 (7%)	9 (7%)	0	15 (14%)	3 (3%)	1 (1%)	0	6 (8%)	2 (3%)	2 (3%)	0
Leczenie ogółem																								
CSF					141 (56%)												132 (59%)							
Transfuzja RBC					109 (48%)												25 (20%)							
Transfuzja płytek krwi					71 (32%)												11 (9%)							
Mimetyki trombo-poetyny					6 (3%)												2 (2%)							
Boost komórek macierzystych CD34+					2 (1%)												0							

* u jednego pacjenta z ramienia ide-cel, który nie otrzymał ide-cel okazało się w późniejszym etapie, że nie otrzymał terapii pomostowej i nie był włączony do zaktualizowanej analizy bezpieczeństwa; CSF – czynnik stymulujący kolonię; RBC – czerwone krwinki.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

W momencie odcięcia danych 3.10.2022 r. mediana okresu obserwacji wynosiła 24,1 miesięcy (zakres 5,9-41,0) u 386 pacjentów poddanych randomizacji. W populacji leczonej zdarzenia niepożądane odnotowano u prawie wszystkich pacjentów: 248/249 (99,6%) w porównaniu do 124/126 (98,4%) odpowiednio w grupie ide-cel i SOC. 234 (94,0%) w porównaniu do 96 (76,2%) miało AEs o nasileniu 3-4 stopnia, a 36 (14,5%) w porównaniu do 9 (7,1%) miało AEs stopnia 5. Spośród AEs 5 stopnia, 18/36 i 3/9 wynikało z progresji choroby.

W populacji bezpieczeństwa, częstość występowania cytopenii o nasileniu 3-4 stopnia w grupie ide-cel była wyższa w krótkim czasie po infuzji, i ogółem ustępowała z czasem (87,1% w okresie <3 miesięcy, 24,1% w okresie 3 do <6 miesięcy, i 14,7% w okresie ≥6 miesięcy) w porównaniu z grupą SOC, w której zaobserwowano niższe tempo ustępowania z czasem. Więcej pacjentów w grupie ide-cel (7,1%) w porównaniu z SOC (2,4%) miało gorączkę neutropeniczną dowolnego stopnia. Cytopenie w obu grupach leczono głównie za pomocą czynnika stymulującego kolonie (odpowiednio 55,5% i 58,7%); transfuzje RBC (48% vs 20%) i płytek krwi (32% vs 9%) były częstsze w grupie ide-cel.

Częstość występowania nowych przypadków hipogammaglobulinemii była wyższa w grupie ide-cel w porównaniu do grupy SOC, i zmniejszała się w czasie: odpowiednio 6,7% vs 1,6% pacjentów w okresie <3 mies., 1,4% vs 0,9% w okresie 3 do <6 mies., i 2,5% vs 0 w okresie ≥6 mies. Spośród nich [odpowiednio w poszczególnych okresach] 5,8% vs 0,8%, 0,9% vs 0,9% i 2,5% vs 0 pacjentów otrzymywało dożylną terapię zastępczą immunoglobulinami. Współczynnik zapadalności (% na 100 pacjento-lat) kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych pozostał niski i podobny w obu grupach: ide-cel 4,0% (95% CI: 2,4; 6,7); SOC 4,4% (95% CI: 1,9; 10,7).

5.5.10 Zdarzenia niepożądane w dłuższym okresie obserwacji

5.5.10.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) bez względu na nasilenie

W dłuższym okresie obserwacji (publikacja *Ailawadhi 2024*) dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 225 (100%) leczonych pacjentów w ramieniu ide-cel i 124 (98%) w ramieniu SOC.

Ciężkie AEs wystąpiły u 47% pacjentów w ramieniu ide-cel i 41% pacjentów w ramieniu SOC. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ryzyka ich wystąpienia pomiędzy grupami.

W doniesieniu konferencyjnym *Rodríguez Otero 2023a* podano, że profil bezpieczeństwa ide-cel był zgodny z poprzednimi dostępnymi raportami oceny bezpieczeństwa; zaznaczono, że nie stwierdzono wystąpienia parkinsonizmu ani zespołu Guillain-Barré.

Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 55. AEs bez względu na stopień nasilenia w dłuższym okresie obserwacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3*.

AEs bez względu na stopień nasilenia	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)				
AEs ogółem	225 (100%)	124 (98%)	0,94 (0,89; 1,00) p = 0,0629	-0,05 (-0,11; 0,00) p = 0,0629
Hematologiczne	204 (91%)	92 (73%)	1,15 (1,01; 1,31) p = 0,0298	0,11 (0,01; 0,20) NNH = 10 (6; 73) p = 0,0243
Neutropenia	182 (81%)	58 (46%)	1,63 (1,32; 2,01) p < 0,0001	0,28 (0,18; 0,38) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Niedokrwistość	131 (58%)	47 (37%)	1,45 (1,12; 1,88) p = 0,0050	0,16 (0,06; 0,26) NNH = 7 (4; 18) p = 0,0022
Trombocytopenia	121 (54%)	37 (29%)	1,70 (1,26; 2,30) p = 0,0006	0,20 (0,10; 0,29) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Leukopenia	65 (29%)	17 (13%)	1,99 (1,22; 3,25) p = 0,0061	0,13 (0,05; 0,21) NNH = 8 (5; 21) p = 0,0015
Limfopenia	67 (30%)	26 (21%)	1,34 (0,90; 2,00) p = 0,1535	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1316
Gorączka neutropeniczna	16 (7%)	3 (2%)	2,77 (0,82; 9,34) p = 0,1001	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 25 (13; 967) p = 0,0443
Niehematologiczne				
Zakażenia i zarażenia	125 (56%)	72 (57%)	0,90 (0,74; 1,10) p = 0,3125	-0,05 (-0,16; 0,05) p = 0,3189
– Zapalenie płuc	22 (10%)	10 (8%)	1,14 (0,56; 2,34) p = 0,7144	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7083
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	143 (64%)	66 (52%)	1,13 (0,92; 1,38) p = 0,2498	0,06 (-0,04; 0,17) p = 0,2391
– Nudności	55 (24%)	35 (28%)	0,82 (0,57; 1,18) p = 0,2806	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2937
– Biegunka	68 (30%)	31 (25%)	1,14 (0,79; 1,65) p = 0,4866	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4767

AEs bez względu na stopień nasilenia	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	131 (58%)	81 (64%)	0,84 (0,70; 1,01) p = 0,0589	-0,10 (-0,20; 0,01) p = 0,0633
– Zmęczenie	49 (22%)	44 (35%)	0,58 (0,41; 0,82) p = 0,0021	-0,14 (-0,23; -0,05) NNT = 8 (5; 22) p = 0,0034
– Gorączka	49 (22%)	24 (19%)	1,06 (0,68; 1,65) p = 0,7922	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,7902
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	141 (63%)	50 (40%)	1,47 (1,15; 1,87) p = 0,0022	0,18 (0,07; 0,28) NNH = 6 (4; 14) p = 0,0008
– Hipokaliemia	68 (30%)	15 (12%)	2,36 (1,40; 3,95) p = 0,0012	0,15 (0,08; 0,23) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
– Hipofosfatemia	76 (34%)	10 (8%)	3,95 (2,11; 7,38) p < 0,0001	0,22 (0,15; 0,30) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
– Hipomagnezemia	46 (20%)	7 (6%)	3,42 (1,59; 7,35) p = 0,0017	0,13 (0,07; 0,19) NNH = 8 (6; 15) p < 0,0001
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	112 (50%)	68 (54%)	0,86 (0,69; 1,06) p = 0,1577	-0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1655
Zaburzenia układu nerwowego	104 (46%)	60 (48%)	0,90 (0,71; 1,14) p = 0,3899	-0,05 (-0,15; 0,06) p = 0,3966
– Ból głowy	41 (18%)	25 (20%)	0,85 (0,54; 1,34) p = 0,4870	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4969
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	93 (41%)	58 (46%)	0,83 (0,65; 1,07) p = 0,1554	-0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1647
– Dusznosc	27 (12%)	28 (22%)	0,50 (0,31; 0,81) p = 0,0052	-0,11 (-0,19; -0,03) NNT = 10 (6; 38) p = 0,0090
Zaburzenia naczyniowe	72 (32%)	30 (24%)	1,25 (0,86; 1,81) p = 0,2423	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2234
– Nadciśnienie tętnicze	33 (15%)	15 (12%)	1,14 (0,64; 2,03) p = 0,6469	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6394
Zaburzenia układu immunologicznego	202 (90%)	3 (2%)	34,99 (11,41; 107,29) p < 0,0001	0,77 (0,72; 0,83) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
– Zespół uwalniania cytokin*	197 (88%)	0	206,02 (12,94; 3279,21) p = 0,0002	0,78 (0,72; 0,83) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
– Neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza†	34 (15%)	0	35,99 (2,22; 582,38) p = 0,0116	0,13 (0,09; 0,18) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Ciężkie działania niepożądane (SAEs)	105 (47%)	52 (41%)	1,05 (0,81; 1,36) p = 0,7137	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,7114

5.5.10.2 Zdarzenia niepożądane (AEs) o nasileniu 3-4 stopnia

Zdarzenia o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły prawie w całej populacji ITT, odpowiednio u 210 (93%) i 97 (77%) pacjentów z grupy ide-cel i SOC, wskazując na istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie ide-cel, RR = 1,13 (95% CI: 1,00; 1,26), p = 0,0482, NNH = 11 (95% CI: 6; 295). Hematologiczne AEs o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły statystycznie znacząco częściej w grupie ide-cel, u 88% pacjentów w porównaniu do 62% w ramieniu SOC; RR = 1,32 (95% CI: 1,13; 1,54), p = 0,0005, NNH = 6 (95% CI: 4; 12). Najczęściej raportowano neutropenię (79% vs 41%), niedokrwistość (45% vs 19%) i trombocytopenię (42% vs 18%) – dla każdego z nich oszacowane ryzyko względne było istotnie statystycznie większe w grupie ide-cel, względem SOC. Spośród niehematologicznych AEs istotnie częściej w grupie ide-cel niż SOC raportowano zaburzenia metabolizmu i odżywiania, 36% vs 13%, RR = 2,60 (95% CI: 1,59; 4,26), p = 0,0002, NNH = 6 (95% CI: 4; 9), a spośród tej grupy statystycznie znacząco częściej występowała hipofosfatemia: 22% vs 2%, RR = 8,49 (95% CI: 2,70; 26,72), p = 0,0003, NNH = 6 (95% CI: 5; 9). Wyniki zawiera tabela poniżej. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 56. AEs o nasileniu 3-4 stopnia w dłuższym okresie obserwacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3* (Ailawadhi 2024).

AEs o nasileniu 3-4 stopnia	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja Ailawadhi 2024)				
AEs ogółem	210 (93%)	97 (77%)	1,13 (1,00; 1,26) p = 0,0482	0,09 (0,00; 0,18) NNH = 11 (6; 295) p = 0,0418
Hematologiczne AEs	198 (88%)	78 (62%)	1,32 (1,13; 1,54) p = 0,0005	0,19 (0,09; 0,29) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0002
Neutropenia	177 (79%)	52 (41%)	1,77 (1,41; 2,22) p < 0,0001	0,30 (0,20; 0,40) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Niedokrwistość	101 (45%)	24 (19%)	2,19 (1,48; 3,24) p < 0,0001	0,22 (0,13; 0,30) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Trombocytopenia	95 (42%)	23 (18%)	2,15 (1,43; 3,22) p = 0,0002	0,20 (0,11; 0,29) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Leukopenia	64 (28%)	13 (10%)	2,56 (1,46; 4,47) p = 0,0010	0,15 (0,08; 0,23) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001

AEs o nasileniu 3–4 stopnia	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Limfopenia	65 (29%)	24 (19%)	1,41 (0,93; 2,14) p = 0,1092	0,07 (-0,01; 0,16) p = 0,0872
Gorączka neutropeniczna	16 (7%)	2 (2%)	4,16 (0,97; 17,81) p = 0,0549	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 21 (12; 88) p = 0,0101
Niehematologiczne AEs				
Zakażenia i zarażenia	50 (22%)	25 (20%)	1,04 (0,68; 1,60) p = 0,8608	0,01 (-0,08; 0,09) p = 0,8599
– Zapalenie płuc	14 (6%)	5 (4%)	1,46 (0,54; 3,95) p = 0,4619	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4319
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 (4%)	5 (4%)	0,94 (0,32; 2,73) p = 0,9029	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9039
– Nudności	2 (1%)	0	2,61 (0,13; 53,93) p = 0,5351	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3333
– Biegunka	4 (2%)	4 (3%)	0,52 (0,13; 2,04) p = 0,3490	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,3875
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16 (7%)	12 (10%)	0,69 (0,34; 1,42) p = 0,3168	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3407
– Zmęczenie	2 (1%)	3 (2%)	0,35 (0,06; 2,05) p = 0,2423	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2924
– Gorączka	2 (1%)	1 (1%)	1,04 (0,10; 11,36) p = 0,9748	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9746
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	80 (36%)	16 (13%)	2,60 (1,59; 4,26) p = 0,0002	0,19 (0,11; 0,27) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
– Hipokaliemia	12 (5%)	1 (1%)	6,24 (0,82; 47,44) p = 0,0771	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 26 (15; 104) p = 0,0095
– Hipofosfatemia	49 (22%)	3 (2%)	8,49 (2,70; 26,72) p = 0,0003	0,17 (0,12; 0,22) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
– Hipomagnezemia	2 (1%)	1 (1%)	1,04 (0,10; 11,36) p = 0,9748	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9746
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14 (6%)	11 (9%)	0,66 (0,31; 1,42) p = 0,2871	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3135
Zaburzenia układu nerwowego	14 (6%)	9 (7%)	0,81 (0,36; 1,82) p = 0,6070	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6180
– Ból głowy	0	1 (1%)	0,17 (0,01; 4,24) p = 0,2830	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4284
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13 (6%)	7 (6%)	0,97 (0,39; 2,36) p = 0,9380	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9383
– Dusznosc	3 (1%)	2 (2%)	0,78 (0,13; 4,61) p = 0,7835	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7911

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

AEs o nasileniu 3-4 stopnia	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia naczyniowe	20 (9%)	6 (5%)	1,73 (0,71; 4,21) p = 0,2251	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,1793
– Nadciśnienie tętnicze	17 (8%)	5 (4%)	1,77 (0,67; 4,68) p = 0,2524	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2035
Zaburzenia układu immunologicznego	14 (6%)	0	15,13 (0,91; 251,58) p = 0,0583	0,06 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 41) p = 0,0004
– Zespół uwalniania cytokin*	9 (4%)	0	9,91 (0,58; 168,95) p = 0,1130	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 29 (17; 101) p = 0,0064
– Neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza†	7 (3%)	0	7,82 (0,45; 135,93) p = 0,1579	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 37 (20; 230) p = 0,0199

5.5.10.3 Zgony

W badaniu *KarMMa-3* przedstawiono dane dotyczące zgonów raportowanych w trakcie okresu obserwacji, wraz z przyczynami ich wystąpienia (jak progresja choroby, zdarzenia niepożądane, czy kolejne nowotwory pierwotne). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zgonów w badaniu dla dłuższego okresu obserwacji – o medianie 30,9 miesięcy. Dane pochodzą z publikacji *Ailawadhi 2024*.

Tabela 57. Zgody (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMa-3* (*Ailawadhi 2024*).

Zgony	ide-cel N=254	SOC N=132	ide-cel vs SOC	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)				
Liczba zgonów ogółem	106 (42%)	58 (44%)	0,95 (0,75; 1,21) p = 0,6756	-0,02 (-0,13; 0,08) p = 0,6779
Przyczyny zgonów:				
– Progresja choroby	64 (25%)	37 (28%)	0,90 (0,64; 1,27) p = 0,5459	-0,03 (-0,12; 0,07) p = 0,5521
– AEs	17+ (7%)	8 (6%)	1,10 (0,49; 2,49) p = 0,8110	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,8080
– Inne przyczyny ‡	23 (9%)	12 (9%)	1,00 (0,51; 1,94) p = 0,9907	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9907
– Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe §	2 (1%)	1 (1%)	1,04 (0,10; 11,36) p = 0,9748	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9746

* Zgony z powodu AEs w grupie ide-cel: sepsa (n = 4), COVID-19 (n = 2), wstrząs septyczny (n = 2), aspergiloza oskrzelowo-płucna (n = 1), posocznica wywołana przez *Candida* (n = 1), zakażenie cytomegalowirusem (n = 1), zapalenie płuc (n = 1), posocznica płucna (n = 1), stwardnienie zanikowe boczne (n = 1), udar naczyniowy mózgu (n = 1), zespół uwalniania cytokin (n = 1) i niewydolność oddechowa (n = 1). Zgony z powodu AEs w grupie SOC: sepsa (n = 2), COVID-19 (n = 2), posocznica wywołana przez *Escherichia* (n = 1), posocznica neutropeniczna (n = 1), zespół niewydolności wielonarządowej (n = 1) i niewydolność oddechowa (n = 1);

- † Spośród zgonów spowodowanych przez AE w ramieniu ide-cel, 3 wystąpiły w trakcie/po randomizacji, ale przed infuzją ide-cel, 14 wystąpiło w trakcie/po infuzji ide-cel;
- ‡ Zgony spowodowane innymi przyczynami w ramieniu ide-cel to: zgon (n = 18), krwotok opłucnej (n = 1), niewydolność oddechowa (n = 1), niewydolność serca (n = 1), krwotok mózgowy (n = 1) i wstrząs (n = 1). Zgony spowodowane innymi przyczynami w ramieniu SOC to: zgon (n = 9), ostra niewydolność oddechowa (n = 1), zespół uwalniania cytokin (n = 1) i eutanazja (n = 1);
- § Zgony spowodowane kolejnymi pierwotnymi nowotworami złośliwymi w ramieniu ide-cel to: białaczka (n = 1) i gruczolakorak trzustki (n = 1); zgon z powodu kolejnego pierwotnego nowotworu złośliwego w ramieniu SOC był nowotworem złośliwym o nieznanym miejscu pierwotnym (n = 1).

W populacji ITT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku zgonu z powodu działań niepożądanych między grupami, częstość zgonów w grupie ide-cel vs SOC, odpowiednio 42% vs 44%. Większość zgonów w obu ramionach była spowodowana progresją choroby (odpowiednio 25% vs 28%). AEs były przyczyną zgonu odpowiednio u 7% i 6% chorych.

5.5.10.4 Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (SPM) w dłuższym okresie obserwacji

Występowanie kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych (SPM) podlegało ocenie w ramach AESI. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące SPM w dłuższej obserwacji dla badania *KarMMA-3*, o medianie 30,9 miesięcy. Wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 58. Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (populacja leczona); ide-cel vs SOC; badanie *KarMMA-3*.

Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe	ide-cel N=225	SOC* N=126	SOC w trakcie/po leukaferizie N=74	ide-cel vs SOC	
				RR (95% CI)	RD (95% CI)
DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) (publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>)					
≥1 SPM, n (%)	16 (7%)	5 (4%)	5 (7%)	1,79 (0,67; 4,78) p = 0,2435	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,1980
Czas do wystąpienia SPM, mediana (zakres) [mies.]	11,1 (4,1-27,6)	3,5 (0,5-7,0)	11,0 (4,9-15,1)	–	–
Współczynnik zapadalności na 100 pacjento-lat, n (95% CI)†‡	3,6 (2,2; 5,8)	4,1 (1,7; 9,9)	4,8 (2,0; 11,6)	–	–
Inwazyjne SPM, n (%)	11 (5%)	3 (2%)	1 (1%)	2,05 (0,58; 7,22) p = 0,2623	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,2048
Hematologiczne	5 (2%)	0	0	6,18 (0,34; 110,88) p = 0,2162	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0567
Zespół mielodysplastyczny	4 (2%)	0	0	5,06 (0,27; 93,18) p = 0,2756	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1006
Ostra białaczka szpikowa	1 (<1%)	0	0	1,69 (0,07; 41,08) p = 0,7485	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5663
Guzy łite	6 (3%)	3 (2%)	0	1,12 (0,28; 4,40) p = 0,8711	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8689
Mięsak	0	1 (1%)	0	0,19 (0,01; 4,56) p = 0,3039	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4312

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe	ide-cel N=225	SOC* N=126	SOC w trakcie/po leukaferazie N=74	ide-cel vs SOC	
				RR (95% CI)	RD (95% CI)
– Guz podścieliska przewodu pokarmowego	0	1 (1%)	0	0,19 (0,01; 4,56) p = 0,3039	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4312
Czerniak	2 (1%)	1 (1%)	0	1,12 (0,10; 12,23) p = 0,9260	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9247
– Czerniak złośliwy	2 (1%)	0	0	2,81 (0,14; 58,07) p = 0,5038	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3181
– Plama soczewicowata złośliwa (<i>lentigo maligna</i>)	0	1 (1%)	0	0,19 (0,01; 4,56) p = 0,3039	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4312
Guz lity o obustronnym pochodzeniu narządowym	1 (<1%)	0	0	1,69 (0,07; 41,08) p = 0,7485	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5663
– Rak piersi	1 (<1%)	0	0	1,69 (0,07; 41,08) p = 0,7485	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5663
Inne	3 (1%)	1 (1%)	0	1,68 (0,18; 15,98) p = 0,6517	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6236
– Rak piersi	1 (<1%)	0	0	1,69 (0,07; 41,08) p = 0,7485	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5663
– Gruczolakorak odbytnicy	1 (<1%)	0	0	1,69 (0,07; 41,08) p = 0,7485	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5663
– Gruczolakorak jelita cienkiego	1 (<1%)	0	0	1,69 (0,07; 41,08) p = 0,7485	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5663
– Rak oskrzeli	0	1 (1%)	0	0,19 (0,01; 4,56) p = 0,3039	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4312
Nieznany, n (%)					
– Nowotwór złośliwy o nieznanym miejscu pierwotnym	0	0	1 (1%)	–	–
Nieinwazyjne SPM, n (%)	5 (2%)	2 (2%)	4 (5%)	1,40 (0,28; 7,11) p = 0,6849	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6690
Rak podstawnomórkowy	3 (1%)	1 (1%)	0	1,68 (0,18; 15,98) p = 0,6517	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6236
Rak płaskonabłonkowy	3 (1%)	1 (1%)	3 (4%)	1,68 (0,18; 15,98) p = 0,6517	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6236
Rak płaskonabłonkowy skóry	1 (<1%)	0	0	1,69 (0,07; 41,08) p = 0,7485	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5663
Choroba Bowena	0	1 (1%)	2 (3%)	0,19 (0,01; 4,56) p = 0,3039	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4312

* W przypadku pacjentów poddanych leukaferazie w ramach przygotowania do planowanego leczenia ide-cel po udokumentowanej progresji choroby, uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane przed leukaferazą;

† IR na 100 pacjento-lat oblicza się jako $100 \times n/T$, gdzie n = liczba pacjentów z określonym SPM, a T = całkowita liczba pacjento-lat;

‡ 95% CI dla IR na 100 pacjento-lat oblicza się jako $IR \cdot \exp(\pm 1,96/\text{pierwiastek kwadratowy z } n)$;

IR – współczynnik zapadalności (*incidence rate*); SPM – kolejny pierwotny nowotwór złośliwy (*second primary malignancies*)

Częstość występowania na 100 pacjento-lat (95% CI) kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych (SPM) była porównywalna między ramionami ide-cel i SOC, odpowiednio 3,6 (95% CI: 2,2; 5,8) vs 4,1

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

(95% CI: 1,7; 9,9). Hematologiczne SPM wystąpiły u 5 (2%) pacjentów w ramieniu ide-cel (zespoły mielodysplastyczne, n = 4 [2%]; ostra białaczka szpikowa, n = 1 [<1%]); natomiast w ramieniu SOC nie wystąpiły żadne hematologiczne, ani też u pacjentów z ramienia SOC, którzy otrzymali ide-cel po wystąpieniu progresji choroby. Nie zgłoszono żadnych SPM pochodzenia limfocytowego w ramieniu ide-cel.

6 Badanie kliniczne II fazy *KarMMa*

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, oceniające terapię idekabtagenem wikleucelu (*ide-cel*) w leczeniu pacjentów z nawracającym, opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM) – badanie *KarMMa*. Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocyтового, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 schematy leczenia przeciwszpiczakowego, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38 oraz u których stwierdzono oporność na ostatnią stosowaną terapię.

Badanie prowadzono w ośrodkach uczestniczących, zlokalizowanych w Ameryce Północnej i Europie. Badanie było finansowane przez firmy: bluebird bio (obecnie: 2seventy bio) i Celgene, spółkę Bristol-Myers Squibb. Badanie *KarMMa* to próba kliniczna dobrej jakości, oceniona na 7/8 punktów w skali NICE, służącej ocenie badań jednoramiennych

Informacje dotyczące metodyki badania *KarMMa* przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 59. Charakterystyka metodyki badania *KarMMa*; *ide-cel* (Munshi 2021).

Badanie	Klasyfikacja AOT-MIT	Ocena jakości	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>KarMMa</i> NCT03361748	IID	NICE: 7/8 ¹	mediana: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) ²	Tak	128 ³	mITT ⁴	wieloośrodkowe ⁵	bluebird bio ⁶ i Celgene, spółka Bristol-Myers Squibb

1 punktacja: 1+, 2+, 3+, 4+, 5+, 6–, 7+, 8+;

2 dotyczy wciąż żyjących pacjentów; jest to najdłuższy dostępny okres obserwacji, dane przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym Anderson 2021a; w niniejszej analizie uwzględniono również odnalezione dane dla krótszych okresów obserwacji: mediana 13,3 mies. (Munshi 2021) oraz mediana 15,4 mies. (Anderson 2021).

3 liczebność grupy uwzględnionej w podstawowych analizach skuteczności i bezpieczeństwa;

4 w podstawowej wersji analiz skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali leczenie *ide-cel* – 128 chorych;

5 w badaniu uczestniczyły ośrodki w Europie i Ameryce Północnej; nie podano dokładnej liczby ośrodków;

6 obecnie: 2seventy bio.

Badanie *KarMMa* obejmowało następujące etapy: leczenie wstępne, leczenie właściwe i obserwacja po zakończeniu leczenia. W fazie leczenia wstępnego, u każdego pacjenta, po potwierdzeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania (skrining), wykonywano leukaferезę, w celu pobrania jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, potrzebnych do wytworzenia *ide-cel*, stanowiącego zmodyfikowany genetycznie, autologiczny produkt leczniczy, opracowany na bazie komórek własnych pacjenta. Czas następujący pomiędzy pobraniem komórek podczas leukaferезы a infuzją *ide-cel*, potrzebny do wytworzenia gotowego produktu leczniczego dla danego pacjenta wynosił 4-5 tygodni. Ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego w tym okresie, w razie potrzeby, dopuszczano, zastosowanie leczenia

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

pomostowego, pozwalającego na utrzymywanie kontroli choroby, pod warunkiem podania ostatniej dawki terapii pomostowej ≥ 14 dni przed rozpoczęciem leczenia właściwego. Kolejny etap badania – leczenie właściwe obejmował: pojedynczy 3-dniowy cykl dożylny chemioterapii limfodeplecyjnej (fludarabina i cyklofosfamid), po którym następowała 2-dniowa przerwa, a następnie – wlew ide-cel. Przez pierwsze 14 dni po wlewie ide-cel wymagano obserwacji pacjenta w warunkach szpitalnych. Następnie, obserwację pacjentów prowadzono w ramach wizyt kontrolnych, w następujących punktach czasowych: przez pierwsze 6 miesięcy obserwacji – co miesiąc, a później – co 3 miesiące. Całkowity okres obserwacji po otrzymaniu leczenia obejmował okres ≥ 24 miesięcy lub czas do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, którykolwiek okres był dłuższy. Po zakończeniu udziału w próbie *KarMMA*, chorym proponowano udział w odrębnym badaniu, stanowiącym długoterminową obserwację, pod kątem toksyczności (związanej z terapią ide-cel oraz z zastosowaniem wektora wirusowego), a także jakości życia, przeżycia i kolejnych linii leczenia przeciwszpczakowego (GC-LTFU-001, NCT03435796). Ze względu na zastosowanie u pacjentów terapii genowej, z transferem genów za pomocą wektora wirusowego wymagane jest prowadzenie obserwacji przez okres 15 lat po wlewie ide-cel.

Zgodnie z protokołem badania, analiza pierwotna powinna zostać przeprowadzona w momencie, gdy dla wszystkich pacjentów, osiągnięty zostanie wystarczający okres obserwacji po leczeniu ide-cel (w protokole badania wskazano ≥ 10 -miesięczny okres obserwacji). Zaplanowano również przeprowadzenie analizy uaktualnionej, następującej 24 miesiące po otrzymaniu leczenia ide-cel przez ostatniego pacjenta (w razie potrzeby, możliwe było przeprowadzenie dodatkowych analiz, w innych punktach czasowych). Nie zaplanowano przeprowadzenia analizy *interim*.

Główne źródło danych dla badania *KarMMA* – publikacja *Munshi 2021*, prezentuje wyniki analizy pierwotnej, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 13,3 miesiąca (DCO: 14.01.2020). W publikacji zamieszczono również najważniejsze informacje dotyczące metodyki, a jako załącznik zawarto pełny protokół badania *KarMMA*. Ponadto, w niniejszej analizie wykorzystano dane z doniesień konferencyjnych, prezentujących dane dla dłuższych okresów obserwacji: z abstraktu *Anderson 2021* – wyniki analizy dla okresu obserwacji o medianie 15,4 mies. (DCO: 07.04.2020) oraz z abstraktu *Anderson 2021a* – wyniki analizy dla okresu obserwacji o medianie 24,8 mies. (DCO: 21.12.2020). Dodatkowe dane nieuwzględnione w wymienionych źródłach, zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowych: *Delforge 2022*, *Shah 2022* i *Delforge 2023* oraz z doniesień konferencyjnych: *Raje 2020*, *Berdeja 2020*, *Delforge 2021*, *Goldschmidt 2022*, *Einsele 2022b* i *Rodríguez-Otero 2022a*.

Źródła danych dla badania *KarMMA*, wykorzystane w niniejszej analizie klinicznej, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Źródła danych prezentujące wyniki badania *KarMMa*.

Źródło	Okres obserwacji	Dane
<i>Munshi 2021</i>		publikacja główna; pierwotna analiza skuteczności i bezpieczeństwa, dane dotyczące metodyki badania (jako załącznik zawarto pełny protokół badania <i>KarMMa</i>)
<i>Delforge 2022</i>	mediana: 13,3 mies. DCO: 14.01.2020	analiza HRQoL
<i>Raje 2020</i> , doniesienie konferencyjne		dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, analiza w podgrupach wysokiego ryzyka
<i>Berdeja 2020</i> , doniesienie konferencyjne		dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, analiza w podgrupach pacjentów w podeszłym wieku
<i>Anderson 2021</i> , doniesienie konferencyjne	mediana 15,4 mies. DCO: 07.04.2020	uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa
<i>Anderson 2021a</i> , doniesienie konferencyjne		uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa, prezentująca dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji
<i>Delforge 2021</i> , doniesienie konferencyjne		uaktualniona analiza HRQoL
<i>Goldschmidt 2022</i> , doniesienie konferencyjne	mediana: 24,8 mies. DCO: 21.12.2020	dodatkowe wyniki analizy uaktualnionej, analiza w podgrupach wysokiego ryzyka
<i>Einsele 2022b</i> , doniesienie konferencyjne		dodatkowe wyniki analizy uaktualnionej, analiza w podgrupach pacjentów w podeszłym wieku
<i>Rodríguez-Otero 2022a</i> , doniesienie konferencyjne		dodatkowe dane, informacje dotyczące kolejnych linii leczenia przeciwszpizakowego, otrzymanych po progresji choroby
<i>Shah 2022</i>	ocena prowadzona do 3 miesięcy po wlewie ide-cel	ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem, prowadzona do 3 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel
<i>Delforge 2023</i>	ocena prowadzona 6-24 miesięcy po wlewie ide-cel	długoterminowa ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem, prowadzona 6-24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *KarMMa* to ocena odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), tj. chorych, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie stanowiła odpowiedź częściowa lub lepsza. Jako hipotezę zerową przyjęto następujące: odsetek pacjentów leczonych ide-cel, u których odnotowano ORR wynosi 50% lub mniej, a jako hipotezę alternatywną: ORR wynosi >50%, z docelową wartością ORR równą 70%. Wielkość próby wymaganą do testowania wymienionych hipotez wyznaczono przy wykorzystaniu testu dwumianowego dla jednej próby (*one-sample binomial test*) z przybliżeniem normalnym. Oszacowano, że uwzględnienie w analizie 119 chorych leczonych ide-cel, powinno być wystarczające do zapewnienia > 99% mocy statystycznej w testowaniu powyższych hipotez (test jednostronny, $\alpha=0,025$). Wymagany kryterium była dolna granica 95% przedziału ufności dla ORR wynosząca > 50%. Przy założeniu wypadnięcia 15% pacjentów włączonych do badania, przed otrzymaniem leczenia ide-cel, zaplanowano rekrutację do badania 140 chorych. Pod warunkiem odrzucenia hipotezy zerowej dla ORR, w dalszej kolejności, zaplanowano

testowanie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego: odsetek odpowiedzi częściowej, CRR (tj. odsetek pacjentów, u których najlepszą odpowiedź na leczenie stanowiła odpowiedź całkowita lub rygorystyczna odpowiedź całkowita). Jako testowaną hipotezę zerową przyjęto: CRR wynosi $\leq 10\%$, z docelową wartością CRR równą 20% . Zaplanowana liczebność kohorty ocenianej w badaniu równa 119 chorych leczonych ide-cel (zgodnie z opisanym powyżej oszacowaniem) pozwoliła na uzyskanie 89% mocy statystycznej w testowaniu hipotez odnośnie CRR (test jednostronny, $\alpha=0,025$). Wymagany kryterium była dolna granica przedziału ufności dla CRR wynosząca $>10\%$.

Informacje dotyczące oszacowania mocy w badaniu *KarMMA* zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 61. Ocena mocy w badaniu *KarMMA* (Munshi 2021).

Badanie (źródło)	Ocena	Opis
<i>KarMMA</i> (Munshi 2021)	Tak	- Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu <i>KarMMA</i> to ocena odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR, z ang. <i>Overall Response Rate</i>), tj. chorych, u których najlepszą odpowiedź na leczenie stanowiła odpowiedź częściowa lub lepsza. - Jako hipotezę zerową przyjęto następujące: odsetek pacjentów leczonych ide-cel, u których odnotowano ORR wynosi 50% lub mniej, a jako hipotezę alternatywną: ORR wynosi $>50\%$, z docelową wartością ORR równą 70%¹. - Wielkość próby wymagana do testowania wymienionych hipotez wyznaczono przy wykorzystaniu testu dwumianowego dla jednej próby (<i>one-sample binomial test</i>) z przybliżeniem normalnym. - Oszacowano, że uwzględnienie w analizie 119 chorych leczonych ide-cel, powinno być wystarczające do zapewnienia $>99\%$ mocy statystycznej w testowaniu powyższych hipotez (test jednostronny, $\alpha=0,025$). - Wymagany kryterium była dolna granica 95% przedziału ufności dla ORR wynosząca $>50\%$. - Przy założeniu wypadnięcia 15% pacjentów włączonych do badania, przed otrzymaniem leczenia ide-cel, zaplanowano rekrutację do badania 140 chorych. Pod warunkiem odrzucenia hipotezy zerowej dla ORR, w dalszej kolejności, zaplanowano testowanie następującego punktu końcowego: odsetek odpowiedzi częściowej (CRR). Jako testowaną hipotezę zerową przyjęto: CRR wynosi $\leq 10\%$, z docelową wartością CRR równą 20%. Zaplanowana liczebność kohorty ocenianej w badaniu równa 119 chorych leczonych ide-cel (zgodnie z opisanym powyżej oszacowaniem) pozwala na uzyskanie 89% mocy statystycznej w testowaniu hipotez odnośnie CRR (test jednostronny, $\alpha=0,025$).

1 Wybór testowanych hipotez oparto na podstawie danych dotyczących aktywności klinicznej innych terapii dostępnych dla pacjentów z intensywnie przeleczonym szpiczakiem plazmocytowym, a docelową wartość ORR (70%) wyznaczono na podstawie wstępnych wyników badania I fazy oceniającego ide-cel.

Jak wspomniano powyżej, pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *KarMMA* to odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR), a kluczowy drugorzędowy punkt końcowy – odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR). Do analizowanych drugorzędowych punktów końcowych należały również: czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, ocena minimalnej choroby resztkowej, analiza bezpieczeństwa oraz ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, prowadzona na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. W ramach analiz eksploracyjnych oceniano również doświadczenia pacjentów związane z leczeniem ide-cel, prowadzone w oparciu o częściowo ustrukturyzowane, nieobowiązkowe wywiady

z uczestnikami badania (u tych chorych, którzy wyrazili na to zgodę). Szczegółowe definicje wymienionych punktów końcowych przedstawiono w dalszej części rozdziału, opisującej skuteczność kliniczną ide-cel. Dodatkowo, w badaniu *KarMMA* oceniano farmakokinetykę i immunogenność terapii ide-cel oraz zmiany wybranych biomarkerów związanych z leczeniem (są to punkty końcowe nieistotne klinicznie, nieuwzględnione w niniejszej analizie).

Populacja uwzględniona w analizie skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów leczonych ide-cel. Liczebność analizowanej grupy to 128 chorych, którzy otrzymali wlew ide-cel (91,4% spośród wszystkich 140 pacjentów włączonych do badania). Dodatkowo, dla pierwszorzędnego punktu końcowego dostępne były wyniki analizy przeprowadzonej w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania ($N = 140$). Analiza odpowiedzi na leczenie była prowadzona przez niezależny komitet ds. oceny odpowiedzi (IRC, z ang. *Independent Response Committee*), zgodnie z kryteriami IMWG. W analizie punktów końcowych, takich jak czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DoR) uwzględniono wyłącznie chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie częściowa lub lepsza. Zmienne dyskretne przedstawiano jako liczby i odsetki pacjentów przypisanych do danej kategorii, a zmienne ciągłe jako średnia lub mediana wraz z odchyleniem standardowym lub zakresem. Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Status minimalnej choroby resztkowej oceniano wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą, w analizie uwzględniano wyniki badań wykonanych w dowolnym punkcie czasowym w ciągu 3 miesięcy przed osiągnięciem odpowiedzi całkowitej lub rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. W podstawowej wersji analizy, ujemny status MRD definiowano jako: liczba komórek nowotworowych poniżej 1 na 10^5 komórek jądrzastych, w ocenie prowadzonej za pomocą NGS w aspiracie szpiku kostnego.

W oryginalnej wersji protokołu badania *KarMMA* dopuszczono stosowanie ide-cel w dwóch dawkach docelowych: 150×10^6 kom. CAR+ T oraz 300×10^6 kom. CAR+ T. Dla pierwszych 4 pacjentów włączonych do badania dawka docelowa wyniosła 150×10^6 kom. CAR+ T, a dla kolejnych chorych: 300×10^6 kom. CAR+ T. Następnie, po opublikowaniu nowych wyników trwającego wówczas badania 1 fazy – CRB-401, wskazujących na dobrą tolerancję ide-cel w dawce 450×10^6 kom. CAR+ T, wprowadzono poprawkę do protokołu, zwiększając zakres dopuszczalnych dawek docelowych do 450×10^6 kom. CAR+ T. U prawie wszystkich pacjentów rekrutowanych do badania, po wprowadzeniu wymienionej poprawki, dawka docelowa była równa 450×10^6 kom. CAR+ T. Ze względu na fakt, że dla każdego pacjenta produkt leczniczy wytwarzany jest indywidualnie, należy spodziewać się pewnej heterogeniczności w zakresie liczby komórek CAR+ T wytworzonych dla danego chorego (dopuszczano podanie dawki mieszczącej się w

zakresie +/- 20% od zaplanowanej dla konkretnego chorego dawki docelowej). Liczebność grup chorych, którzy otrzymali wymienione dawki docelowe ide-cel wynosił: 4 pacjentów dla dawki 150×10^6 kom. CAR+ T, 70 pacjentów dla dawki 300×10^6 kom. CAR+ T oraz 54 pacjentów dla dawki 450×10^6 kom. CAR+ T. Dla większości istotnych klinicznych punktów końcowych dostępne były wyniki analiz, przeprowadzonych z podziałem na stosowane dla pacjentów dawki docelowe. Należy zauważyć, że ze względu na niewielką liczebność podgrupy pacjentów, dla których dawka docelowa ide-cel była równa 150×10^6 kom. CAR+ T, możliwość wyciągania wiarygodnych wniosków odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa tej dawki jest ograniczona. Z kolei, połączona grupa chorych, dla których dawka docelowa ide-cel wyniosła 300×10^6 kom. CAR+ T lub 450×10^6 kom. CAR+ T obejmuje zdecydowaną większość analizowanej populacji (124/128 chorych, 96,9%) i dostępne wyniki dla tej grupy chorych są bardzo zbliżone do wyników uzyskanych w całkowitej analizowanej populacji.

Dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *KarMMA* były dostępne w publikacji *Munshi*, dla daty odcięcia danych 14 stycznia 2020.

Ogółem, do badania *KarMMA* włączono 140 pacjentów, jednak 12 chorych zakończyło udział w badaniu przed otrzymaniem leczenia ide-cel, przy czym tylko u jednego pacjenta było to spowodowane niepowodzeniem wytwarzania produktu leczniczego, a u pozostałych uczestników: decyzją lekarza (n=3) lub pacjenta (n=4), AEs (n=1), progresją choroby (n=1) lub zgonem (n=2). Spośród 128 leczonych pacjentów: u 4 chorych dawka docelowa ide-cel była równa 150×10^6 kom. CAR+ T, u 70 chorych – 300×10^6 kom. CAR+ T, a u 54 chorych – 450×10^6 kom. CAR+ T. Do daty odcięcia danych, kolejnych 66 chorych zakończyło udział w badaniu, w tym 41 pacjentów zmarło, 21 chorych wycofało zgodę, a 4 osoby utracono z obserwacji. Pozostałych 62 pacjentów kontynuowało udział w badaniu (stan na 14.01.2020).

Informacje dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *KarMMA* zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 62. Przepływ pacjentów w badaniu *KarMMA* (*Munshi 2021*).

KarMMA	
Przepływ pacjentów	
Etap badania	Źródło
	<i>Munshi 2021</i>
Ramy czasowe badania	Rekrutacja i zabieg leukaferazy: 13 grudnia 2017 – 13 listopada 2018 Data odcięcia danych: 14 stycznia 2020 ¹
Włączenie do badania	140 (100%) ²
Zakończenie udziału w badaniu przed otrzymaniem leczenia ide-cel	Przed otrzymaniem leczenia ide-cel udział w badaniu zakończyło 12 chorych. Zakończenie udziału w badaniu przed otrzymaniem chemioterapii limfodeplecyjnej: ▪ ogółem: n=8 (5,7%) – decyzja lekarza: n=3 (2,1%) – wycofanie przez pacjenta: n=2 (1,4%)

Etap badania	<i>KarMMa</i>	
	Przepływ pacjentów	
	– AEs: n=1 (0,7%) – progresja choroby: n=1 (0,7%) – niepowodzenie wytwarzania produktu leczniczego: n=1 (0,7%)	
	Zakończenie udziału w badaniu po otrzymaniu chemioterapii limfodeplecyjnej i przed otrzymaniem leczenia ide-cel:	
	▪ ogółem: n=4 (2,9%) – zgon: n=2 (1,4%) – wycofanie przez pacjenta: n=2 (1,4%)	
Otrzymanie leczenia ide-cel	128 (91,4%) dawka docelowa: 150 × 10 ⁶ kom. CAR+ T: n=4 dawka docelowa: 300 × 10 ⁶ kom. CAR+ T: n=70 dawka docelowa: 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T: n=54	
Zakończenie udziału w badaniu, po otrzymaniu leczenia ide-cel	▪ ogółem: n=66 (47,1%)^{3, 4} – zgon: n=41 (29,3%) – wycofanie zgody pacjenta: n=21 (15,0%) – utrata z obserwacji: n=4 (2,9%)	
Kontynuacja udziału w badaniu ⁵	62 (44,3%) ⁶	

- 1 od 13 grudnia 2017 do 13 listopada 2018 prowadzono rekrutację pacjentów do badania, również w tym okresie u włączonych chorych wykonano zabiegi leukaferazy; przedstawiono dane dla DCO: 14.01.2020, szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów dla dłuższych okresów obserwacji, uwzględnionych w niniejszej analizie (DCO: 07.04.2020, 21.12.2020) nie są dostępne;
- 2 wszyscy pacjenci przebyli leukaferazę;
- 3 w tym 48 pacjentów zakończyło udział w badaniu po otrzymaniu pierwszego wlewu ide-cel, bez ponownego leczenia; 18 pacjentów zakończyło udział w badaniu w okresie ponownego leczenia. Spośród 25 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu z powodu decyzji pacjenta lub utraty z obserwacji, 23 chorych zakończyło udział w badaniu po wystąpieniu progresji choroby, 1 chory po braku odpowiedzi na leczenie, bez progresji, 1 chory w trakcie utrzymywania się odpowiedzi na leczenie;
- 4 w tym 8 chorych włączono do badania mającego na celu długoterminową obserwację;
- 5 kontynuacja udziału w badaniu w momencie daty odcięcia danych: 14.01.2020;
- 6 w tym 50 pacjentów kontynuowało udział w badaniu po otrzymaniu pierwszego wlewu ide-cel, bez ponownego leczenia, 12 pacjentów kontynuowało udział w badaniu, weszło w fazę ponownego leczenia (bez względu na to, czy pacjenci otrzymali już ponowny wlew ide-cel).

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *KarMMa* włączano dorosłych pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 schematy leczenia przeciwnowotworowego, ze stwierdzoną opornością na ostatnią terapię stosowaną przed włączeniem do badania (oporność definiowano jako wystąpienie udokumentowanej progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia, tj. przyjęcia ostatniej dawki leku). Wymagano, aby wcześniejsze terapie obejmowały zastosowanie inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego i przeciwciała anty-CD38. Do badania kwalifikowano pacjentów z chorobą mierzalną, zdefiniowaną zgodnie z kryteriami odpowiednimi dla szpiczaka plazmocytozowego. Do kolejnych wymagań należały: ustąpienie do stopnia 1 lub do stanu wyjściowego wszystkich nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania wcześniejszych linii

leczenia (z wyjątkiem alopecji i neuropatii 2 stopnia) oraz stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1. Ponadto wymagano, aby kwalifikowani pacjenci w czasie trwania badania stosowali odpowiednie, wysoce skuteczne metody antykoncepcji, zgodnie z protokołem badania.

Do kryteriów wykluczenia należały: znane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez szpiczaka oraz odosobniony guz plazmocytowy lub szpiczak niewydzielający, bez dowodów na obecność choroby mierzalnej. Do udziału w badaniu nie dopuszczano chorych, którzy przebyli allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych lub otrzymali leczenie przeciwnowotworowe oparte na terapii genowej, lub przeciwnowotworową terapię komórkową ocenianą w badaniach, lub terapię ukierunkowaną na BCMA. Z badania wyłączano także chorych ze znaną nadwrażliwością na dowolny składnik badanego produktu leczniczego, cyklofosamid, fludarabinę lub tocilizumab oraz pacjentów aktualnie stosujących przewlekłą immunosupresję (np. leczenie cyklosporyną lub steroidami systemowymi, bez względu na dawkę). Dopuszczano przerywaną kortykoterapię stosowaną miejscowo, wziewnie lub do nosowo. Z badania wykluczano kobiety w ciąży lub karmiące piersią, lub planujące ciążę w trakcie udziału w badaniu. Ponadto, do kryteriów wykluczenia należały pewne choroby współistniejące, obejmujące: klinicznie istotne choroby ośrodkowego układu nerwowego, poważne choroby kardiologiczne, nieadekwatną czynność wątroby, nerek lub szpiku kostnego, aktywne zakażenia HBV lub HCV oraz inne schorzenia powodujące nieakceptowalne ryzyko dla pacjenta, pod warunkiem udziału w badaniu (w tym niewystarczająco kontrolowane zakażenia ogólnoustrojowe).

Szczegółowe kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *KarMMa* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *KarMMa* (Munshi 2021).

<i>KarMMa</i>	
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka plazmocyтового – Wcześniejsze otrzymanie ≥ 3 schematów leczenia szpiczaka plazmocyтового (schemat obejmujący leczenie indukcyjne z/bez przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych oraz z/bez terapii podtrzymującej traktowano jako jeden schemat leczenia) – Dla każdego schematu, wymagano podania ≥ 2 kolejnych cykli leczenia, z wyjątkiem sytuacji, gdy najlepszą odpowiedzią na leczenie była progresja choroby – Wcześniejsze otrzymanie inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego i przeciwciała anti-CD38 – Oporność na poprzednio stosowane leczenie, definiowana jako wystąpienie udokumentowanej progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia (tj. przyjęcia ostatniej dawki leku), dla ostatniej terapii przeciwszpiczakowej stosowanej przed włączeniem do badania
	▪ Choroba mierzalna, spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: – Stężenie białka M w surowicy $\geq 1,0$ g/dl – Stężenie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 h

KarMMa

- W teście badającym wolne lekkie łańcuchy immunoglobulin w surowicy: stężenie wolnych łańcuchów lekkich ≥ 10 mg/dl (100 mg/l), przy nieprawidłowym stosunku łańcuchów lekkich kappa/lambda

- Ustąpienie do stopnia 1 lub do stanu wyjściowego wszystkich nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania wcześniejszych linii leczenia, z wyjątkiem alopecji i neuropatii 2 stopnia

Kryteria de- **Wiek ≥ 18 lat (w momencie podpisywania świadomej zgody)**
mograficzne **▪ Stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1**

- Świadoma zgoda na udział w badaniu, wyrażona przed wykonywaniem dowolnych badań/procedur w ramach badania
 - Gotowość i zdolność do przestrzegania harmonogramu zaplanowanych wizyt i innych wymagań określonych w protokole badania, oraz zgoda na kontynuację obserwacji do 15 lat, zgodnie z odpowiednimi regulacjami wymaganymi dla badań klinicznych oceniających terapie genowe
 - Kobiety o potencjale rozrodczym (FCBP, z ang. *female of childbearing potential*) tj. kobiety po pierwszej miesiączce, które nie przebyły histerektomii lub obustronnej ooforektomii ani naturalnej menopauzy, z utrzymywaniem się brakiem miesiączki przez ostatnie 24 miesiące (*amenorrhea* występująca po terapii przeciwnowotworowej nie wyklucza potencjału rozrodczego):
 - Ujemny wynik testu ciążowego zweryfikowany przez badacza, jeden ujemny wynik testu na obecność β -CG w surowicy krwi podczas skryningu, przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Dotyczy to także kobiet praktykujących całkowitą abstynencję od heteroseksualnych kontaktów płciowych.
 - Zgoda na praktykowanie całkowitej abstynencji od heteroseksualnych kontaktów płciowych lub zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, przy zdolności do przestrzegania odpowiednich zasad i kontynuacji jej stosowania, bez przerw od skryningu przez co najmniej rok po chemioterapii limfodeplecyjnej. Wymagano stosowania 1 wysoce skutecznej i 1 dodatkowej metody (barierowej) antykoncepcji, od skryningu przez co najmniej jeden rok po chemioterapii limfodeplecyjnej. Brak wystarczających danych pozwalających na sformułowanie rekomendacji dotyczących wymaganego czasu antykoncepcji po leczeniu ide-cel. Każda decyzja dotycząca stosowania antykoncepcji po infuzji ide-cel powinna być przedyskutowana z lekarzem prowadzącym.
- Wysokie skuteczne metody antykoncepcji to metody z niskim odsetkiem niepowodzeń (np. $<1\%$ rocznie), przy prawidłowym stosowaniu, na przykład: urządzenie wewnątrzmaciczne, antykoncepcja hormonalna w postaci tabletek, wstrzyknięć lub implantów, obustronne podwiązanie jajowodów, udana wazektomia. Do dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji zalicza się: prezerwatywy stosowane przez mężczyzn, kapturek dopochwowy, kapturek maciczny.
- Zgoda na powstrzymanie się od karmienia piersią podczas trwania badania. Brak wystarczających danych pozwalających na sformułowanie rekomendacji dotyczących wymaganego czasu powstrzymywania się od karmienia piersią po leczeniu ide-cel. Każda decyzja dotycząca karmienia piersią po infuzji ide-cel powinna być przedyskutowana z lekarzem prowadzącym.
 - Powstrzymanie się od dawstwa tkanek, w tym oddawania komórek jajowych i dawstwa innych tkanek/składników krwi/narządów co najmniej przez rok po chemioterapii limfodeplecyjnej. Brak wystarczających danych pozwalających na sformułowanie rekomendacji dotyczących wymaganego czasu powstrzymywania się od dawstwa tkanek po leczeniu ide-cel. Każda decyzja dotycząca dawstwa tkanek po infuzji ide-cel powinna być przedyskutowana z lekarzem prowadzącym.

Inne

- Pacjenci płci męskiej:
 - Praktykowanie całkowitej abstynencji lub zgoda na używanie prezerwatywy podczas kontaktów seksualnych z kobietą w ciąży lub kobietą o potencjale rozrodczym przez co najmniej rok po chemioterapii limfodeplecyjnej, nawet po przebyciu udanej wazektomii. Pacjentów obserwowano od czasu skryningu i przez co najmniej rok po chemioterapii limfodeplecyjnej. Brak wystarczających danych pozwalających na sformułowanie rekomendacji dotyczących wymaganego czasu antykoncepcji po leczeniu ide-cel. Każda decyzja dotycząca stosowania antykoncepcji po infuzji ide-cel powinna być przedyskutowana z lekarzem prowadzącym.
 - Powstrzymanie się od dawstwa tkanek, w tym oddawania nasienia lub dawstwa dowolnej innej tkanki/składników krwi/narządów przez co najmniej rok po chemioterapii limfodeplecyjnej.

Kryteria wykluczenia

- Znane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez szpiczaka.

KarMMA	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ Odosobniony guz plazmocytowy lub szpiczak niewydzielający, bez dowodów na obecność choroby mierzalnej. ▪ Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych lub leczenie przeciwnowotworowe oparte na terapii genowej, lub przeciwnowotworowa terapia komórkowa oceniana w badaniach, lub terapia ukierunkowana na BCMA. ▪ Znana nadwrażliwość na dowolny składnik badanego produktu leczniczego, cyklofosfamid, fludarabinę lub to-cilizumab.
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	▪ Aktualnie stosowana przewlekła immunosupresja (np. leczenie cyklosporyną lub steroidami systemowymi, bez względu na dawkę). Przerywana kortykoterapia stosowana miejscowo, wziewnie lub donosowo była dopuszczalna.
Współistniejące stany lub choroby	▪ Aktualnie lub w historii: klinicznie istotna choroba ośrodkowego układu nerwowego, w tym rozpoznana padaczka, napady padaczkowe, niedowłady lub porażenia, afazja, udar mózgu, krwotok podpajęczynówkowy i inne krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, poważne urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczne zespoły mózgowe, lub psychoza. (kryterium nie odnosi się do pacjentów poddawanych ponownej terapii ide-cel, z wyjątkiem neurotoksyczności 4 stopnia obserwowanej podczas wcześniejszego leczenia ide-cel). ▪ Aktualnie lub w historii: białaczka plazmocytoza, makroglobulinemia Waldenstroma, zespół POEMS (tj. polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, obecność białka monoklonalnego i zmiany skórne), lub klinicznie istotna amyloidoz. ▪ Nieadekwatna czynność wątroby definiowana jako AST i/lub ALT $>2,5 \times$ GGN i bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem podwyższenia bilirubiny z powodu zespołu Gilberta, przy bilirubinie bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ GGN). ▪ Nieadekwatna czynność nerek, definiowana jako CrCl ≤ 45 ml/min (oszacowany za pomocą wzoru Cockcroft-Gault). ▪ INR lub PTT $>1,5 \times$ GGN, lub krwotok ≥ 2 stopnia w ciągu 30 dni, lub aktualna konieczność leczenia przeciwzakrzepowego (np. warfaryna, heparyny drobnocząsteczkowe, lub inhibitor czynnika Xa). ▪ Nieadekwatna czynność szpiku kostnego definiowana jako ANC <1000 kom./mm³ przy braku wspomagania czynnikami wzrostu (stosowanie filgrastimu w ciągu 7 dni lub pegfilgrastimu w ciągu 14 dni od skringingu) i liczba płytek krwi $<50\ 000$ mm³ przy braku wspomagania transfuzjami (przetoczenie płytek krwi w ciągu 7 dni od skringingu). ▪ Frakcja wyrzutowa lewej komory $< 45\%$ uwidocznioma w badaniu echokardiograficznym lub w wielobramkowym skanie akwizycji (MUGA). ▪ Nieadekwatna czynność płuc definiowana jako saturacja (SaO₂) $<92\%$ podczas wentylacji powietrzem. ▪ Udowodnione zakażenie HIV. ▪ Seropozytywność i dowody wskazujące na aktywne zakażenie HBV: – Dopuszczano pacjentów z ujemnymi wynikami testów na obecność HBsAg i DNA HBV – Dopuszczano pacjentów, którzy przebyli wirusowe zapalenie wątroby typu B i otrzymali leczenie przeciwwirusowe, przy niewykrywalnym DNA HBV, utrzymującym się przez 6 miesięcy – Dopuszczano pacjentów z seropozytywnością z powodu szczepienia przeciwko HBV – Pacjenci ze znanym zakażeniem HBV powinni mieć niewykrywalne miano HBV i powinni być utrzymywani na terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania reaktywacji ▪ Seropozytywność i dowody wskazujące na aktywne zakażenie HCV: – Dopuszczano pacjentów, którzy przebyli wirusowe zapalenie wątroby typu C i otrzymali leczenie przeciwwirusowe, przy niewykrywalnym RNA HCV, utrzymującym się przez 6 miesięcy. ▪ W historii: zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV lub poważna kardiomiopatia o etiologii innej niż niedokrwienność, niestabilna lub niewystarczająco kontrolowana dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, lub arytmia komorowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy, przed rozpoczęciem leczenia.

KarMMa

- Kolejny nowotwór pierwotny, jeśli w ciągu ostatnich 3 lat wymagane było stosowanie leczenia lub nie osiągnięto całkowitej remisji. Dopuszczano następujące wyjątki: skutecznie wyleczony rak podstawnokomórkowy bez przerzutów lub płaskonabłonkowy rak skóry, lub rak szyjki macicy *in situ*, lub rak piersi *in situ*, lub przypadkowe stwierdzenie w badaniu histologicznym raka gruczołu krokowego (T1a lub T1b wg klasyfikacji TNM), lub możliwy do wyleczenia rak gruczołu krokowego.
- Dowolny istotny stan medyczny, nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych lub choroba psychiczna, które mogą uniemożliwić pacjentowi udział w badaniu.
- Dowolny stan, w tym nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych, który może spowodować nieakceptowalne ryzyko dla pacjenta, pod warunkiem udział w badaniu. Do takich stanów zaliczano ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe i inne, niewystarczająco kontrolowane (tj. wykazujące znaki/objawy związane z zakażeniem, bez poprawy występującej pomimo stosowania odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego lub wymagające terapii dożylniej.
- Dowolny stan zakłócający interpretację danych.

Pozostałe ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, lub planujące ciążę w trakcie udziału w badaniu

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizach uwzględniono 128 chorych, którzy otrzymali leczenie ide-cel. Wśród tych pacjentów 59% stanowili mężczyźni, a mediana wieku była równa 61 lat. Stan sprawności oceniany wg ECOG był równy 0 u 45% pacjentów (n = 57), 1 – u 53% chorych (n = 68), a u pozostałych trzech pacjentów – równy 2. Choroba pozaszpikowa była obecna u 39% pacjentów (n = 50), a duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (*high tumor burden*), definiowane jako $\geq 50\%$ CD138-dodatnich plazmocytów w szpiku kostnym – u 51% chorych (n = 65). Mediana czasu od początkowej diagnozy do skringu była równa 6 lat. Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka, takie jak del(17p), t(4;14), t(14;16) były obecne u 35% chorych. U większości pacjentów (70%, n = 90) odnotowano chorobę w II stopniu zaawansowania wg R-ISS, a u pozostałych pacjentów: I stopień zaawansowania wg R-ISS (11%, n = 14), III stopień zaawansowania (16%, n = 21) lub nieznaną stopień zaawansowania klinicznego (2%, n = 3).

Leczenie pomostowe otrzymało 88% chorych (n = 112). Mediana liczby wcześniej otrzymanych schematów leczenia przeciwszpikowego wyniosła 6 (zakres: 3–16), a autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych przeżyło 94% pacjentów (n = 120). U prawie wszystkich chorych stwierdzono oporność na podstawowe klasy leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego: u 98% chorych (n = 126) – oporność na lek immunomodulujący, u 91% (n = 116) – oporność na inhibitor proteasomu, a u 94% (n = 120) – oporność na przeciwciało monoklonalne anty-CD38. U 89% pacjentów (n = 114) choroba była oporna na dwie klasy leków (lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu), a u 84% (n = 108) – na wszystkie trzy wymienione klasy leków.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące charakterystyki klinicznej i demograficznej osób włączonych do badania *KarMMa*, którzy otrzymali leczenie ide-cel.

Tabela 64. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *KarMMa* (Munshi 2021).

Parametr		ide-cel N=128
Cechy demograficzne		
Wiek, mediana (zakres) [lata]		61 (33-78)
Płeć męska, n (%)		76 (59%)
Stan sprawności wg ECOG ¹ , n (%)	0	57 (45%)
	1	68 (53%)
	2	3 (2%)
Charakterystyka kliniczna		
Czas od początkowej diagnozy do skringu, mediana (zakres) [lata]		6 (1-18)
Choroba pozaszpikowa ² , n (%)		50 (39%)
Duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>) ³ , n (%)		65 (51%)
≥50% ekspresja BCMA w guzie nowotworowym (podczas skringu), n (%)		109 (85%)
Stopień zaawansowania wg R-ISS ⁴	I	14 (11%)
	II	90 (70%)
	III	21 (16%)
	Nieznany	3 (2%)
Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka ⁵ , n (%)	Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka – ogółem	45 (35%)
	del(17p)	23 (18%)
	t(4;14)	23 (18%)
	t(14;16)	6 (5%)
Inne nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)	1q amp	45 (35%)
	monosomia 13q34	34 (27%)
	del 13q14	18 (14%)
	del 1p	8 (6%)
Wcześniejsze leczenie		
Leczenie pomostowe ⁶ , n (%)		112 (88%)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia przeciwszpiczakowego, mediana (zakres)		6 (3–16)
Otrzymanie >1 schematu leczenia rocznie, n (%)		60 (47%)
Wcześniejsze auto-HSCT, n (%)	ogółem	120 (94%)
	>1 przeszczepienie	44 (34%)
Oporność na leczenie ⁷ , n (%)	Lek immunomodulujący	126 (98%)

Parametr	ide-cel N=128
Inhibitor proteasomu	116 (91%)
Przeciwciało monoklonalne anty-CD38	120 (94%)
– Daratumumab	109 (85%)
Choroba oporna na dwie klasy leków ⁸	114 (89%)
Choroba oporna na trzy klasy leków ⁹	108 (84%)
Choroba oporna na pięć leków ¹⁰	33 (26%)

- 1 stan sprawności oceniano w skali od 0 do 5, wyższy wynik wskazuje na większy stopień niesprawności;
- 2 chorobę pozaszpikową definiowano jako zmiany nowotworowe w tkankach miękkich, zlokalizowane okołoszkieletowo i/lub zmiany nowotworowe w tkankach miękkich, rozprzestrzeniające się poza szpik kostny;
- 3 duże obciążenie chorobą nowotworową (*high tumor burden*) definiowano jako $\geq 50\%$ CD138-dodatnich plazmacytów w szpiku kostnym;
- 4 oceniano na podstawie stopnia zaawansowania wg ISS (podczas kwalifikacji chorego do badania), obecności nieprawidłowości cytogenetycznych (tak vs nie) oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej;
- 5 do nieprawidłowości cytogenetycznych wysokiego ryzyka zaliczano: del(17p), t(4;14) i t(14;16);
- 6 terapia pomostowa pomiędzy leukaferazą a chemioterapią limfodeplecyjną;
- 7 oporność definiowano jako wystąpienie progresji choroby podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku danej klasy;
- 8 choroba oporna na lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu;
- 9 choroba oporna na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38;
- 10 choroba oporna na lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib i daratumumab.

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencja oceniana w badaniu *KarMMA* to idekabtagen wikleucel (ide-cel) – produkt leczniczy na bazie komórek, zawierający autologiczne limfocyty T transdukowane *ex vivo* przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygeny (CAR, z ang. *Chimeric Antigen Receptor*) skierowany przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA), zawieszone w roztworze kriokonserwującym. Zgodnie z protokołem badania, dozwolone były następujące dawki docelowe ide-cel: 150×10^6 , 300×10^6 oraz 450×10^6 limfocytów T z ekspresją receptora CAR (CAR+ T) we wlewie. Produkt przeznaczony jest wyłącznie do stosowania autologicznego, a ostateczna liczba komórek w produkcie wytworzonym dla konkretnego pacjenta może się różnić – dopuszczano podanie dawki mieszczącej się w zakresie $\pm 20\%$ komórek względem zaplanowanej dla danego pacjenta dawki docelowej.

Całkowity przebieg badania *KarMMA* obejmował trzy okresy: leczenie wstępne (obejmujące okres skringingu, zabieg leukaferazy oraz w razie potrzeby, terapię pomostową), leczenie właściwe (chemioterapia limfodeplecyjna oraz wlew ide-cel) oraz następujący po wlewie ide-cel, okres obserwacji.

U każdego pacjenta, po potwierdzeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania, zaplanowano przeprowadzenie zabiegu leukaferazy, następującego 4-5 tygodni przed zaplanowanym wlewem ide-cel, w celu pobrania jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, w liczbie wystarczającej do wytworzenia autologicznego produktu leczniczego. Następnie, jeśli badacz uznał takie postępowanie za zasadne, po zabiegu leukaferazy, w okresie potrzebnym do wytworzenia ide-cel, dopuszczano zastosowanie terapii pomostowej mającej na celu utrzymywanie kontroli choroby w tym okresie, pod warunkiem jej zakończenia ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. W ramach leczenia pomostowego dopuszczano stosowanie wybranych klas leków, w tym: glikokortykosteroidów, leków alkilujących, leków immunomodulujących, inhibitorów proteasomu i/lub przeciwciał anti-CD38 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego. Inne badane leki oraz terapie przeciwszpiczakowe, na które chory nie był ekspozycyjnie nie powinny być stosowane jako terapia pomostowa.

Następnie, po powiadomieniu przez sponsora o dostępności ide-cel dla danego pacjenta, u chorego stosowano 1 cykl chemioterapii limfodeplecyjnej, obejmującej następujące leki: fludarabinę (30 mg/m^2 BSA dziennie) i cyklofosfamid (300 mg/m^2 BSA dziennie), podawane przez 3 kolejne dni, w 30-minutowych wlewach dożylnych. Chemioterapia powinna być stosowana zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, wskazane jest wstępne nawodnienie pacjenta przed każdym wlewem, dopuszcza się leczenie przeciwwymiotne (jednak nie należy stosować deksametazonu i innych steroidów). 3-dniowy cykl chemioterapii limfodeplecyjnej rozpoczynało 5 dni przed zaplanowanym wlewem ide-cel, w ciągu kolejnych 2 dni, następujących po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej, przed wlewem ide-cel, nie są wymagane żadne interwencje kliniczne, z wyjątkiem leczenia wspomagającego, w tym kontynuacji terapii przeciwwymiotnej.

Kolejnym etapem badania jest właściwa interwencja, tj. wlew dożylny ide-cel. Wlew powinien być wykonany za pomocą zestawu infuzyjnego bez filtra (nie należy stosować filtra antyleukocytarnego). U pacjentów z niedostatecznym dostępem obwodowym, zaleca się wykonanie wkłucia centralnego. Wskazana jest premedykacja, 30 minut przed wlewem, obejmująca: acetaminofen i difenhydraminę. W ramach premedykacji nie należy stosować kortykosteroidów. Przed wykonaniem wlewu, w ośrodku musi być dostępny tocilizumab. Przed przystąpieniem do wlewu ide-cel, wymagane jest wykluczenie istotnego pogorszenia klinicznego pacjenta, powodującego wystąpienie stanu znacznie odbiegającego od stanu określonego w kryteriach selekcji stosowanych na etapie rekrutacji badania, co według lekarza prowadzącego zwiększyłoby ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z wlewem ide-cel. W pewnych sytuacjach dopuszczano opóźnienie wlewu ide-cel do 7 dni od zaplanowanej daty infuzji.

W dniu wlewu ide-cel i przez kolejne 14 dni po infuzji, pacjenci powinni być poddani obserwacji w warunkach szpitalnych. Następnie, kontynuowano obserwację pacjentów przez ≥ 24 miesiące lub do czasu wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, którykolwiek okres jest dłuższy. Później, chorym proponowano udział w odrębnym badaniu, mającym na celu obserwację długoterminową (GC-LTFU-001, NCT03435796).

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianej interwencji, przebiegu procesu terapeutycznego oraz leczenia towarzyszącego dopuszczalnego i niedozwolonego w badaniu *KarMMA* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Opis interwencji stosowanych w badaniu *KarMMA* (Munshi 2021).

	Interwencja
Interwencja	Idekabtagen wikleucelu (ide-cel): dyspersja do infuzji, dawka docelowa: 150×10^6, 300×10^6 lub 450×10^6 limfocytów T z ekspresją receptora CAR Ide-cel to produkt leczniczy na bazie komórek, zawierający autologiczne limfocyty T transdukowane <i>ex vivo</i> przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygenu (CAR, z ang. <i>Chimeric Antigen Receptor</i>) skierowany przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA, z ang. <i>B Cell Maturation Antigen</i>), zawieszone w roztworze kriokonserwującym. Zgodnie z protokołem badania, dozwolone były następujące dawki docelowe ide-cel: 150×10^6, 300×10^6 oraz 450×10^6 6 limfocytów T z ekspresją receptora CAR (CAR+ T) we wlewie. Produkt przeznaczony jest wyłącznie do stosowania autologicznego, a ostateczna liczba komórek w produkcie wytworzonym dla konkretnego pacjenta może się różnić – dopuszczano podanie dawki mieszczącej się w zakresie $\pm 20\%$ komórek względem zaplanowanej dla danego pacjenta dawki docelowej.
Przebieg leczenia	<u>Badanie obejmowało trzy okresy:</u> 1. Leczenie wstępne (okres skriningu, leukaferaza, terapia pomostowa [w razie potrzeby]) 2. Leczenie właściwe (chemioterapia limfodeplecyjna i wlew ide-cel) 3. Obserwacja po zakończeniu leczenia (okres po otrzymanym wlewie ide-cel). <u>Leczenie wstępne:</u> U każdego pacjenta, po potwierdzeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania, zaplanowano przeprowadzenie zabiegu leukaferazy (4-5 tygodnie przed wlewem ide-cel), w celu pobrania jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, w liczbie wystarczającej do wytworzenia autologicznego produktu leczniczego, stanowiącego interwencję ocenianą w badaniu. W ciągu 14 dni przed zabiegiem leukaferazy niedozwolone było stosowanie dowolnej systemowej terapii przeciwszpizakowej (w tym terapii eksperymentalnych) oraz kortykosteroidów w terapeutycznych dawkach (>20 mg prednizonu dziennie, lub równoważnik). Dopuszczano kortykoterapię substytucyjną oraz kortykosteroidy stosowane miejscowo, donosowo lub wziewnie. <u>Terapia pomostowa:</u> jeśli badacz uznał takie postępowanie za zasadne, po zabiegu leukaferazy, w trakcie wytwarzania produktu leczniczego (ide-cel), dopuszczano zastosowanie terapii pomostowej mającej na celu utrzymywanie kontroli choroby w tym okresie. Wymagano podania ostatniej dawki terapii pomostowej ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Dopuszczano stosowanie wybranych klas leków, w tym: glikokortykosteroidów, leków alkilujących, leków immunomodulujących, inhibitorów proteasomu i/lub przeciwciał anty-CD38 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego. Inne badane leki oraz terapie przeciwszpizakowe, na które chory nie był eksponowany nie powinny być stosowane jako terapia pomostowa. Wymagane jest powtórzenie oceny zaawansowania choroby po zakończeniu terapii pomostowej, przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. <u>Leczenie właściwe:</u>

Interwencja

Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina (30 mg/m² BSA dziennie) i cyklofosfamid (300 mg/m² BSA dziennie) podawane przez 3 kolejne dni, w 30-minutowych wlewach dożylnych. Cykl chemioterapii limfodeplecyjnej rozpoczyna się 5 dni przed zaplanowanym wlewem ide-cel.

- U pacjentów z kliresem kreatyniny od 50 do 70 ml/min należy zmniejszyć dzienną dawkę fludarabiny o 20%, a u pacjentów z kliresem kreatyniny 30-49 ml/min – o 40%. U chorych z CrCl <30 ml/min fludarabina nie powinna być stosowana.
- Chemioterapia powinna być stosowana zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi.
- Wskazane jest wstępne nawodnienie pacjenta przed każdym wlewem: 1000 ml 0,9% NaCl podawane dożylnie w ciągu 1-3 godzin
- Dopuszczalne jest leczenie przeciwwymiotne, stosowane zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. Nie należy stosować deksametazonu i innych steroidów. Sugeruje się stosowanie ondasetronu (podawany doustnie lub dożylnie) lub innego inhibitora serotoniny.
- W ciągu 2 dni następujących po otrzymaniu chemioterapii limfodeplecyjnej, przed wlewem ide-cel, nie są wymagane żadne interwencje kliniczne, z wyjątkiem leczenia wspomagającego, w tym kontynuacji terapii przeciwwymiotnej. W celu zminimalizowania toksycznego wpływu terapii na pęcherz moczowy należy zachęcić pacjentów do zwiększenia spożycia płynów lub nawadniać chorych dożylnie.
- Cytopenie związane ze stosowaniem chemioterapii powinny być leczone za pomocą mieloidalnych czynników wzrostu lub przetoczeń składników krwi, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi.

Ze względu na fakt, że kwalifikowani pacjenci wykazali oporność na poprzedni schemat leczenia, spodziewane jest pogorszenie stanu klinicznego w okresie pomiędzy przeprowadzeniem leukaferazy i rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Aby zakwalifikować chorego do chemioterapii limfodeplecyjnej wymagane jest spełnienie następujących kryteriów (ocena w ciągu 72h przed rozpoczęciem terapii): brak leczenia postmowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, adekwatna czynność wątroby definiowana jako: AST i/lub ALT $\leq 2,5 \times$ GGN i bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem podwyższenia bilirubiny z powodu zespołu Gilberta, z bilirubiną bezpośrednią $\leq 1,5 \times$ GGN), adekwatna czynność nerek definiowana jako klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, INR i PTT $\leq 1,5 \times$ GGN, adekwatna czynność szpiku kostnego definiowana jako ANC ≥ 500 kom./mm³ i PLT $\geq 50\,000$ mm³ (z wyjątkiem sytuacji, gdy podejrzewa się, że nieadekwatna czynność szpiku kostnego jest związana z zajęciem szpiku kostnego przez szpiczaka plazmocytozy, wskazane jest przedyskutowanie dalszego postępowania z monitorem medycznym), brak aktywnego zakażenia, brak choroby współistniejącej lub toksyczności, która spowodowałaby nieakceptowalne ryzyko dla pacjenta w razie kontynuacji udziału w badaniu, łącznie z otrzymaniem chemioterapii limfodeplecyjnej i ide-cel (dalsze postępowanie należy przedyskutować z monitorem medycznym), brak stosowania terapeutycznych dawek kortykosteroidów (tj. >20 mg prednizonu dziennie lub dawka równoważna) w ciągu 72h przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Dozwolona jest kortykoterapia substytucyjna, a także stosowanie kortykosteroidów miejscowo, donosowo lub wziewnie; brak aktywnej przeszkody w drogach moczowych.

Wlew ide-cel: wlew dożylny ide-cel powinien być wykonany za pomocą zestawu infuzyjnego bez filtra (nie należy stosować filtra antyleukocytarnego). U pacjentów z niedostatecznym dostępem obwodowym, zaleca się wykonanie wkłucia centralnego lub wykorzystanie cewnika centralnego wprowadzanego obwodowo.

Wskazana jest premedykacja, 30 minut przed wlewem ide-cel, obejmująca: acetaminofen podawany doustnie w dawce 650 mg (lub zgodnie z lokalną praktyką kliniczną) i difenhydraminę podawaną dożylnie w dawce 12,5 mg lub doustnie w dawce 25-50 mg (lub równoważnik). W ramach premedykacji nie należy stosować kortykosteroidów.

Przed przystąpieniem do wlewu ide-cel, wymagano wykluczenia istotnego pogorszenia klinicznego pacjenta, powodującego wystąpienie stanu znacznie odbiegającego od stanu określonego w kryteriach selekcji stosowanych na etapie rekrutacji badania, co według lekarza prowadzącego zwiększyłoby ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z wlewem ide-cel.

Przed wykonaniem wlewu, w ośrodku musi być dostępny tocilizumab.

Docelowe dawki ide-cel ustalono na: 150×10^6 , 300×10^6 lub 450×10^6 komórek CAR+ T¹.

Ze względu na fakt, że dla każdego pacjenta produkt leczniczy wytwarzany jest indywidualnie, należy spodziewać się pewnej heterogeniczności w zakresie liczby komórek CAR+ wytworzonych dla danego chorego. U pacjentów, dla których wytworzono $<150 \times 10^6$ komórek CAR+, dopuszczalne jest powtórzenie procedury leukaferazy i kolejna próba wytworzenia produktu leczniczego (ide-cel). Podana dawka ide-cel może być

Interwencja	
	złożona z produktów wytworzonych w oparciu o komórki pobrane w ramach więcej niż jednego zabiegu leukaferazy, przeprowadzone u danego pacjenta. Pacjenci powinni być hospitalizowani w dniu wlewu ide-cel i przez kolejne 14 dni po infuzji. Zgodnie z wprowadzoną poprawką do protokołu, wlew ide-cel opóźniano w sytuacji spełnienia co najmniej jednego z następujących kryteriów, w dniu zaplanowanej infuzji: ▪ Podejrzewane lub aktywne zakażenie ogólnoustrojowe, ▪ Wystąpienie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub $100,4^{\circ}\text{F}$, niezwiązanej z chorobą podstawową ▪ Konieczność podawania tlenu, w celu utrzymania saturacji $>91\%$ ▪ Arytmia serca niekontrolowana stosowanym postępowaniem medycznym ▪ Niedociśnienie wymagające stosowania leków wazopresyjnych ▪ Wystąpienie lub pogorszenie innej nie-hematologicznej dysfunkcji narządowej ≥ 3 stopnia ▪ Stosowanie niedozwolonego leczenia Wlew ide-cel powinien być opóźniony do czasu ustąpienia aktywnego zakażenia (w sytuacji podejrzanego/aktywnego zakażenia wymagano ujemnego wyniku posiewu utrzymującego się przez co najmniej 24h po rozpoczęciu antybiotykoterapii lub ujemnego wyniku badania na obecność wirusa) oraz do czasu ustąpienia toksyczności narządowej do stopnia ≤ 2. W razie opóźnienia wlewu ide-cel, konieczne może być powtórzenie cyklu chemioterapii limfodeplecyjnej (po dyskusji ze sponsorem). Dopuszczano opóźnienie infuzji maksymalnie do 7 dni, po dyskusji z monitorem medycznym. Jeśli nie jest możliwe wykonanie wlewu ide-cel w ciągu 7 dni od zaplanowanej daty infuzji, należy powiadomić sponsora. Pacjenci mogą otrzymać wlew ide-cel po ponownym cyklu chemioterapii limfodeplecyjnej, powtórzonym po ≥ 4 tygodniach po pierwszym cyklu. Przedawkowanie definiowano jako przekroczenie zaplanowanej dawki dla fludarabiny i cyklofosfamidu o 10% lub przekroczenie dawki dla ide-cel o 20% (bez względu na występowanie AEs związanych z leczeniem), lub zastosowanie wymienionych leków częściej niż określono w protokole badania, lub infuzja leku w tempie szybszym niż określono w protokole badania. Obserwacja po zakończeniu leczenia: Zgodnie z protokołem badania, przez pierwsze 14 dni po wlewie ide-cel, wymagana jest obserwacja pacjenta w warunkach szpitalnych. Następnie, dopuszczalne było wypisanie pacjenta ze szpitala, pod warunkiem spełnienia następujących warunków: brak gorączki utrzymujący się przez ostatnie 24h, całkowite ustąpienie objawów CRS i neurotoksyczności, stężenie CRP zmniejszające się (jeśli wyjściowo było podwyższone) lub stabilne. Następnie, pacjentów obserwowano przez ≥ 24 miesiące lub do czasu wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, którykolwiek okres jest dłuższy². Później, chorym proponowano udział w odrębnym badaniu, stanowiącym obserwację długoterminową (GC-LTFU-001, NCT03435796)
Zakończenie udziału w badaniu	Jako wystarczające powody do nieotrzymania leczenia uznawano: niepowodzenie wytworzenia produktu leczniczego, AEs, niespełnienie kryteriów wymaganych do zastosowania chemioterapii limfodeplecyjnej, wycofanie zgody przez pacjenta, zgon, utrata z obserwacji, progresja choroby, inne przyczyny. Decyzja powinna zostać podjęta przez lekarza prowadzącego, bez możliwości opóźnienia lub niezatwierdzenia przez sponsora. Jednak, przed wycofaniem pacjenta, badacz może skontaktować się z monitorem medycznym i przekazać odpowiednią dokumentację do oceny i dyskusji. Możliwe przyczyny zakończenia udziału w badaniu to: AEs, wycofanie zgody pacjenta, zgon, utrata z obserwacji, progresja choroby, inne.
Leczenie dozwolone	Terapia pomostowa stosowana w celu utrzymywania kontroli choroby po zabiegu leukaferazy, w trakcie wytwarzania ide-cel.
Leczenie niedozwolone	▪ kortykosteroidy systemowe (deksametazon, prednizon i inne kortykosteroidy są niedozwolone, z wyjątkiem leczenia CRS lub neurotoksyczności. W przypadku zamiaru zastosowania steroidów, należy przeprowadzić dyskusję z monitorem medycznym, wyjątkiem są sytuacje pilne, w tym CRS stopnia 3 lub 4. Dopuszcza się stosowanie steroidów w dawkach terapeutycznych w sytuacjach zagrażających życiu i innych stanach medycznych, w których wskazane jest ich stosowanie, oraz przy braku wykrywalnych komórek ide-cel. Po dyskusji ze sponsorem, można zastosować premedykację uwzględniającą steroidy, jeśli jest to wymagane (np. premedykacja przed podaniem IVIG lub w przypadku nadwrażliwości na kontrast wykorzystywany w badaniach radiologicznych). Premedykacja steroidami przed wlewem ide-cel jest zakazana. Dopuszczalna jest kortykoterapia

	Interwencja
	zastępcza (hydrokortyzon w dawce ≤ 12 mg/m² dziennie lub równoważnik, np. ≤ 3 mg/m² prednizonu dziennie lub $\leq 0,45$ mg/m² deksametazonu dziennie). Dopuszcza się stosowanie steroidów podawanych miejscowo, wziewnie lub donosowo. ▪ Dowolna ogólnoustrojowa terapia przeciwszpczakowa stosowana w ciągu 14 dni przed wykonaniem leukaferazy ▪ Dowolny lek oceniany w badaniach, stosowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego od przeprowadzenia leukaferazy do chemioterapii limfodeplecyjnej, od chemioterapii limfodeplecyjnej do wlewu ide-cel i od wlewu ide-cel do udokumentowanej progresji choroby ▪ Terapia pomostowa stosowana pomiędzy leukaferazą i chemioterapią limfodeplecyjną, inna niż wymieniona w protokole badania ▪ Dowolna ogólnoustrojowa terapia przeciwszpczakowa, w tym leczenie eksperymentalne, stosowana w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej ▪ Równoczesna chemioterapia, immunoterapia, leczenie biologiczne, eksperymentalne lub hormonalne przeciwszpczakowe stosowane po infuzji ide-cel (okres obserwacji po zakończeniu leczenia), przed wystąpieniem progresji choroby. Dozwolona jest radioterapia paliatywna stosowana w celu terapii objawowych zmian w kościach lub w tkankach miękkich. ▪ Żywa, atenuowana szczepionka w okresie 3 miesięcy po leczeniu fludarabiną.
Leczenie dozwolone z ograniczeniami	Należy powiadomić sponsora o stosowaniu przez pacjenta wymienionych poniżej leków. ▪ Równoczesna chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, leczenie biologiczne lub hormonalne stosowane w ramach leczenia przeciwnowotworowego (leczenie szpiczaka plazmocytoowego po wystąpieniu progresji choroby lub leczenie innego nowotworu) ▪ Równoczesna hormonoterapia stosowana we wskazaniach innych niż leczenie przeciwnowotworowe jest akceptowalna (np. insulinoterapia stosowana w ramach leczenia przeciwcukrzycowego lub hormonalna terapia zastępcza) ▪ Należy unikać stosowania leków ziołowych i naturalnych ▪ Leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy systemowe (w dawkach ≤ 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik), metotreksat, azatiopryna i inhibitory TNF-α stosowane we wskazaniach innych niż leczenie poważnego CRS lub neurotoksyczności
Leczenie wymagane/zalecane	▪ Chemioterapia limfodeplecyjna (cyklofosfamid + fludarabina, stosowane zgodnie z protokołem) ▪ Leczenie zespołu uwalniania cytokin. W wybranych przypadkach, tocilizumab może być wymagany do opanowania objawów CRS. Konieczna jest dostępność tocilizumabu w ośrodku, przed rozpoczęciem wlewu ide-cel. Zasady dotyczące stosowania tocilizumabu powinny być zgodne z aktualną ulotką. Preferowana dawka stosowana w leczeniu poważnego CRS to 8 mg/kg. ▪ U pacjentów ze stężeniem IgG w surowicy < 400 mg/dl rekomenduje się leczenie substytucyjne IVIG, w celu utrzymania poziomu IgG > 400 mg/dl, pod warunkiem braku przeciwwskazań do takiego postępowania ▪ Leczenie przeciwwirusowe odpowiednim lekiem skierowanym przeciwko HBV jest rekomendowane u pacjentów z obecnością HBsAg+, przeciwciał anti-HBc i/lub wykrywalnym mianem wirusa. Właściwe leki pierwszego rzutu to: entekawir, tenofowir i lamiwudyna (dla lamiwudyny wskaźniki oporności są wyższe). ▪ U pacjentów z liczbą komórek CD4+ $< 200/\mu\text{l}$ wskazana jest profilaktyka zakażeń wywołanych przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> – należy stosować trimetoprym + sulfametoksazol w jednej tabletkie, podawanej w każdy poniedziałek, środę i piątek. W przypadku nietolerancji trimetoprymu + sulfametoksazolu, należy zastosować alternatywną metodę profilaktyki. ▪ W leczeniu neutropenii należy stosować mieloidalne czynniki wzrostu, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. ▪ Gorączka (z lub bez neutropenii) powinna być leczona zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, przy uwzględnieniu antybiotykoterapii szerokospektralnej. ▪ Jeśli takie postępowanie zostanie uznane za zasadne przez badacza, wskazane jest wspomaganie przetoczeniami płytek krwi lub erytrocytów. Zaleca się stosowanie filtrów leukocytów przy każdej transfuzji. ▪ U pacjentów z napadami padaczkowymi w historii, należy rozważyć profilaktykę kolejnych napadów za pomocą lewetyracetamu lub alternatywnego leku przeciwpadaczkowego.

	Interwencja
Ponowne leczenie ide-cel	Dozwolona jest kontynuacja bisfosfonianów stosowanych w ramach profilaktyki lub leczenia zajęcia kości przez szpiczaka plazmocytoowego.
	Dopuszczano ponowne leczenie ide-cel, pod warunkiem dostępności wystarczającej ilości kriokonserwowanego produktu leczniczego oraz przy spełnieniu następujących kryteriów: otrzymanie pierwszego wlewu ide-cel przed ≥ 8 tygodniami, najlepszą odpowiedź na pierwszy wlew ide-cel stanowiła choroba stabilna lub lepsza (wg kryteriów IMWG), stwierdzenie dowodów na progresję choroby, zgodnie z kryteriami IMWG, brak CRS lub neurotoksyczności 4 stopnia po poprzednim wlewie ide-cel, spełnianie kryteriów kwalifikacji stosowanych na etapie rekrutacji do badania (z wyjątkiem następujących kryteriów wykluczenia: znane zajęcie OUN przez szpiczaka, nieadekwatna czynność szpiku kostnego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe oparte na terapii genowej, lub przeciwnowotworowa terapia komórkowa oceniana w badaniach, lub terapia ukierunkowana na BCMA), spełnienie odpowiednich kryteriów, umożliwiających zastosowanie chemioterapii limfodeplecyjnej, u pacjentów z progresją choroby w obrębie OUN, wymagających radioterapii całego mózgu lub radioterapii celowanej, wymagano zachowania co najmniej 8-tygodniowego pomiędzy radioterapią a wlewem ide-cel (dopuszczano pewne wyjątki). Przed ponownym wlewem ide-cel, wymagano ponownego zastosowania chemioterapii limfodeplecyjnej, ponownie dopuszczano terapię pomostową (brak ograniczeń odnośnie dozwolonych klas leków), pod warunkiem jej zakończenia ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, Po ponownym wlewie ide-cel, pacjentów obserwowano przez ≥ 6 miesięcy lub do czasu wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, którykolwiek okres jest dłuższy.
1	w pierwotnej wersji protokołu, zaplanowano stosowanie ide-cel w następujących dawkach docelowych: 150×10^6 kom. lub 300×10^6 kom. Dla pierwszych 4 pacjentów włączonych do badania dawka docelowa wyniosła 150×10^6 kom., a dla kolejnych chorych włączonych do badania: 300×10^6 kom. Następnie, po opublikowaniu nowych wyników trwającego wówczas badania 1 fazy – CRB-401, wskazujących na dobrą tolerancję ide-cel w dawce 450×10^6 kom. CAR+, wprowadzono poprawkę do protokołu, zwiększając zakres dopuszczalnych dawek docelowych do 450×10^6 kom. U prawie wszystkich pacjentów rekrutowanych do badania, po wprowadzeniu wymienionej poprawki, dawka docelowa była równa 450×10^6 kom.; 2 jeśli po 24 miesiącach obserwacji, u pacjenta nie stwierdzono progresji choroby, należy kontynuować obserwację pacjenta do czasu wystąpienia progresji (ocena prowadzona co 3 miesiące, do 5 lat). w razie wystąpienia progresji choroby należy wykonać ocenę chorych pod kątem ponownego leczenia ide-cel lub wykonać wizytę końcową w ciągu 28 dni.

6.3.1 Ekspozycja na leczenie

Wśród 140 pacjentów włączonych do badania *KarMMa* terapię ide-cel zastosowano u 128 chorych (pozostałych 12 pacjentów zakończyło udział w badaniu przed otrzymaniem leczenia, tylko u jednego chorego było to spowodowane niepowodzeniem wytwarzania produktu leczniczego). Wśród leczonych chorych, dawka docelowa była równa 150×10^6 kom. CAR+ T u 4 chorych, 300×10^6 kom. CAR+ T u 70 pacjentów, a u pozostałych 54 pacjentów – 450×10^6 kom. CAR+ T. Zgodnie z protokołem, wszyscy pacjenci otrzymali dawki mieszczące się w zakresie $\pm 20\%$ od zaplanowanej dla konkretnego chorego dawki docelowej.

Zgodnie z protokołem, po zabiegu leukaferozy, w okresie wytwarzania produktu leczniczego, dopuszczano zastosowanie terapii pomostowej – takie leczenie otrzymało 88% chorych ($n = 112$). Mediana czasu leczenia pomostowego była równa 15 dni (zakres: 1-33). Najczęściej stosowano: glikokortykosteroidy (73%), w tym: deksametazon, inhibitory proteasomu (42%), w tym: karfilzomib i bortezomib oraz leki alkilujące (41%), w tym: cyklofosfamid. Rzadziej pacjenci otrzymywali przeciwciała monoklonalne lub leki immunomodulujące. U 5 chorych odnotowano odpowiedź na zastosowane leczenie pomostowe

(wg oceny badacza), w tym u 4 pacjentów – odpowiedź częściową, a u jednego chorego – bardzo dobrą odpowiedź częściową.

Dostępne informacje dotyczące ekspozycji na leczenie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 66. Ekspozycja na leczenie; badanie *KarMMa* (Munshi 2021, Rodríguez-Otero 2022a).

Etap leczenia	Leczenie otrzymane przez pacjentów włączonych do badania
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)	
Terapia ide-cel	U 140 (100%) pacjentów włączonych do badania przeprowadzono zabieg leukaferazy, a wlew ide-cel otrzymało 128 spośród tych chorych (91,4%)¹ Wśród leczonych chorych, dawkę docelową równą 150×10^6 kom. CAR+ T otrzymało 4 pacjentów, u 70 pacjentów – dawka docelowa była równa 300×10^6 kom. CAR+ T, a u pozostałych 54 pacjentów – 450×10^6 kom. CAR+ T.² Zgodnie z protokołem badania, wszyscy pacjenci otrzymali dawki mieszczące się w zakresie +/- 20% od zaplanowanej dla konkretnego chorego dawki docelowej.
Terapia pomostowa	≥1 terapię pomostową otrzymało 112 chorych (88%) - Mediana czasu leczenia była równa 15 dni (zakres: 1-33) - Następujące terapie pomostowe zastosowano u ≥10% pacjentów: - glikokortykosteroidy: 73% (n=94), w tym: deksametazon: 70% (n=90), - inhibitory proteasomu: 42% (n=54), w tym: karfilzomib: 23% (n=30), bortezomib: 20% (n=25) - leki alkilujące: 41% (n=52), w tym: cyklofosfamid: 37% (n=47) - przeciwciała monoklonalne: 30% (n=38), w tym: daratumumab: 28% (n=36) - leki immunomodulujące: 23% (n=29), w tym: pomalidomid: 19% (n=24) Po zakończeniu terapii pomostowej, u 5 chorych odnotowano odpowiedź na zastosowane leczenie (wg oceny badacza), w tym u 4 pacjentów – PR, a u jednego chorego – VGPR.
Leczenie towarzyszące	Leczenie towarzyszące, szczególnego zainteresowania, zastosowane u pacjentów włączonych do badania: - Antybiotyki: 95% (n=122) - Leki przeciwwirusowe: 95% (n=121) - Czynniki wzrostu kolonii leukocytów: 88% (n=112) - Leki przeciwwrzędicze: 62% (n=79) - IVIG: 62% (n=79) - Leki przeciwcytokinowe: 55% (n=70) - Leki przeciwpierwotniakowe³: 25% (n=32) - Leki stymulujące erytropoezę: 6% (n=8) - Leki przeciwprótkowe³: 5% (n=6) - Leki stymulujące trombopoezę: 3% (n=4)
Ponowne leczenie ide-cel	Po wystąpieniu progresji choroby, ponowne leczenie ide-cel otrzymało 28 pacjentów. U 6 z nich odnotowano drugą odpowiedź na leczenie, z czasem trwania odpowiedzi wynoszącym od 1,9 do 6,8 miesiąca. Wszyscy pacjenci otrzymali ponowne leczenie ide-cel w dawce wyższej niż poprzednio.
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Rodríguez-Otero 2022a)	
Kolejne linie leczenia przeciwszpizczakowego	- Progresja choroby lub zgon wystąpiły u 104 (81%) pacjentów - Kolejną linię leczenia przeciwszpizczakowego otrzymało 68 chorych (z lub bez ponownego leczenia ide-cel), w tym 11 pacjentów otrzymało terapię anty-BCMA

Etap leczenia	Leczenie otrzymane przez pacjentów włączonych do badania
	▪ Jako kolejną linię leczenia przeciwszpizczakowego najczęściej stosowano następujące grupy leków: kortykosteroidy (n=58) i inhibitory proteasomu (n=47), najczęściej stosowane leki to: deksametazon (n=56) i karfilzomib (n=32) ▪ Terapię anty-BCMA otrzymało 11 chorych, w tym belantamab mafodotin (GSK2857916; n=10) i teklistamab (JNJ64007957; n=1) ▪ Mediana czasu leczenia pierwszej kolejnej terapii przeciwszpizczakowej była równa 44 dni (zakres: 1-533), a mediana całkowitego czasu leczenia dla wszystkich kolejnych terapii to 215 dni (zakres: 1-757)⁴ ▪ Wśród chorych, którzy otrzymali kolejną linię leczenia przeciwszpizczakowego, wyniki terapii ide-cel były następujące, ORR = 76,5% (95% CI: 66,4; 86,6), CRR = 26,5% (16,0; 37,0), PFS mediana = 6,1 mies. (95% CI: 4,9; 10,9), OS mediana = 24,8 mies. (95% CI: 19,4-31,2) ▪ Wśród tych chorych, mediana czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby była równa 13,6 mies. (95% CI: 10,1; 16,0), a mediana przeżycia całkowitego: 24,8 mies. (95% CI: 19,4; 31,2)
1	12 chorych zakończyło udział w badaniu przed otrzymaniem leczenia, w tym 8 chorych zakończyło udział w badaniu przed otrzymaniem chemioterapii limfodeplecyjnej, a 4 pacjentów – po otrzymaniu chemioterapii limfodeplecyjnej i przed otrzymaniem leczenia ide-cel;
2	jest to wynikiem zmian wprowadzonych do protokołu: pierwotnie, dopuszczono stosowanie ide-cel w dwóch dawkach docelowych: 150 × 10 ⁶ kom. lub 300 × 10 ⁶ kom. CAR+ T. Dla pierwszych 4 pacjentów włączonych do badania dawka docelowa wyniosła 150 × 10 ⁶ kom., a dla kolejnych chorych włączanych chorych: 300 × 10 ⁶ kom. Następnie, po opublikowaniu nowych wyników trwającego wówczas badania 1 fazy – CRB-401, wskazujących na dobrą tolerancję ide-cel w dawce 450 × 10 ⁶ kom. CAR+, wprowadzono poprawkę do protokołu, zwiększając zakres dopuszczalnych dawek docelowych do 450 × 10 ⁶ kom. U prawie wszystkich pacjentów rekrutowanych do badania, po wprowadzeniu wymienionej poprawki, dawka docelowa była równa 450 × 10 ⁶ kom.
3	w tym: leki stosowane w ramach profilaktyki przeciwko zakażeniom wywołanym przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> .
4	jako datę zakończenia leczenia traktowano datę przyjęcia ostatniej dawki leku, a przy braku danych jako datę zakończenia leczenia przyjmowano datę rozpoczęcia następnej terapii (jeśli była dostępna), ostatnią datę, dla której wiadomo, że pacjent był żyjący, lub datę zgonu, w analizie uwzględniono 67 pacjentów.

6.4 Skuteczność kliniczna

W dostępnych źródłach dla badania *KarMMa* zidentyfikowano dane dotyczące skuteczności klinicznej ide-cel dla trzech okresów obserwacji, przy medianach obserwacji równych kolejno: 13,3 miesiąca (DCO: 14.01.2020), 15,4 miesiąca (DCO: 07.04.2020) oraz 24,8 miesiąca (DCO: 21.12.2020).

Główną analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel, liczebność grupy chorych uwzględnionej w analizie była równa 128 chorych (dodatkowo, dla pierwszorzędowego punktu końcowego [ORR], przeprowadzono analizę w populacji obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania *KarMMa* obejmującej 128 chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel oraz 12 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu przed otrzymaniem leczenia). Dla najważniejszych punktów końcowych dostępne były również wyniki analiz uwzględniających wpływ dawki docelowej ide-cel na skuteczność kliniczną oraz wyniki analiz przeprowadzonych w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności czynników wysokiego ryzyka.

Pierwszorzędom punktem końcowym ocenianym w badaniu *KarMMa* była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*). Jako drugorzędowy punkt końcowy wskazano odsetek

odpowiedzi całkowitej (CRR, z ang. *Complete Response Rate*), a do innych punktów końcowych, uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej należały: czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite i ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, prowadzona w oparciu o wypełniane przez pacjentów kwestionariusze.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o punktach końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej wraz z definicjami.

Tabela 67. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności (Munshi 2021).

Punkt końcowy	Definicja
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Overall Response Rate</i>)	odsetek pacjentów osiągających odpowiedź częściową (PR) lub lepszą, definiowaną zgodnie z kryteriami IMWG, w ocenie IRC
Odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR, z ang. <i>Complete Response Rate</i>)	odsetek pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą (CR) lub rygorystyczną odpowiedź całkowitą (sCR), definiowaną zgodnie z kryteriami IMWG, w ocenie IRC
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, z ang. <i>Time To Response</i>)	czas od wlewu ide-cel do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej)
Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>Duration of Response</i>)	czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej) do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	czas od wlewu ide-cel do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)	czas od wlewu ide-cel do zgonu z dowolnej przyczyny
Minimalna choroba resztkowa (MRD, z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)	odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą i ujemnym statusem MRD odnotowanym w dowolnym punkcie czasowym w ciągu 3 miesięcy przed osiągnięciem odpowiedzi całkowitej lub rygorystycznej odpowiedzi całkowitej lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Ujemny status MRD definiowano przy wykorzystaniu punktu odcięcia 10^{-5} komórek jądrzastych.
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)	jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy: EORTC-QLQC30, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-MY20
Ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel	ocena jakościowa, na podstawie przeprowadzonych wywiadów z pacjentami

6.4.1 Odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *KarMMa* była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), definiowana jako odsetek pacjentów osiągających odpowiedź częściową lub lepszą, zgodnie z kryteriami IMWG, w ocenie niezależnego komitetu ds. oceny odpowiedzi (IRC). Z kolei, odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR, z ang. *Complete Response Rate*), tj. odsetek pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą lub rygorystyczną odpowiedź całkowitą (sCR), zgodnie z

Kryteriami IMWG, stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Ponadto, analizowano odsetek chorych osiągających bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub lepszą.

W kolejnej tabeli podsumowano dostępne wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie.

Tabela 68. Odpowiedź obiektywna i najlepsza odpowiedź na leczenie; ide-cel; badanie KarMMa (Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a).

Punkt końcowy		ide-cel			
		N = 128			
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)					
ORR, n (%) [95% CI]		94 (73%) [66%; 81%], p<0,001			
CRR, n (%) [95% CI]		42 (33%) [24,7%; 40,9%^]			
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, n (%)		67 (52%)			
Najlepsza odpowiedź, n (%) [95% CI]	CR/sCR, MRD ⁻¹	33 (26%) [19%; 34%]			
	CR/sCR, bez możliwości oceny MRD	9 (7%) ²			
	VGPR	25* (20%)			
	PR	27* (21%)			
Analiza zależności od dawki docelowej					
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od dawki docelowej		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54	300-450 × 10 ⁶ , N=124
ORR, n/N (%)		2/4 (50%),	48/70 (69%)	44/54 (81%)	bd.
CRR, n/N (%)		1/4 (25%)	20/70 (29%)	21/54 (39%)	bd.
Najlepsza odpowiedź	CR/sCR, MRD-	1*/4 (25%)	17*/70 (24%)	15*/54 (28%)	bd.
	CR/sCR, bez możliwości oceny MRD	0*/4 (0,0%)	3*/70 (4%)	6*/54 (11%)	bd.
	VGPR	1*/4 (25%)	10*/70 (14%)	14*/54 (26%)	bd.
	PR	0*/4 (0,0%)	18*/70 (26%)	9*/54 (17%)	bd.
DCO: 07.04.2020, mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (Anderson 2021)					
ORR, n (%)		94 (73%)			
CRR, n (%)		42 (33%)			
Analiza zależności od dawki docelowej					
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od dawki docelowej		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54	300-450 × 10 ⁶ , N=124
ORR, n/N (%)		2/4 (50%),	48/70 (69%)	44/54 (81%)	bd.
CRR, n/N (%)		1/4 (25%)	20/70 (29%)	21/54 (39%)	bd.
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a)					

Punkt końcowy		ide-cel			
		N = 128			
ORR, n (%)		94 (73%)			
CRR, n (%)		42 (33%)			
Najlepsza odpowiedź, n (%)	VGPR	26 (20%)			
	PR	26 (20%)			
Analiza zależności od dawki docelowej					
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od dawki docelowej	150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54	300-450 × 10 ⁶ , N=124	
ORR, n/N (%)	2/4 (50%)	48/70 (69%)	44/54 (81%)	92/124 (74%)	
CRR, n/N (%)	1/4 (25%)	20/70 (29%)	21/54 (39%)	41/124 (33%)	

[^] źródło danych: Raje 2020.

- 1 jako próg odcięcia dla MRD+ przyjęto 10⁻⁵ komórek jądrzastych wykrywanych za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (*clonoSEQ*; *Adaptive Biotechnologies*) w aspiracie szpiku kostnego. W ocenie uwzględniano wyłącznie wyniki badań z okresu 3 miesięcy przed osiągnięciem CR/sCR lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
- 2 wśród 9 pacjentów, którzy osiągnęli CR/sCR, z niemożliwym do oceny statusem MRD, u 7 w badaniu wyjściowym nie wykryto klonów komórek nowotworowych, u jednego brakowało próbki wyjściowej, u jednego nie wykonano badania w zakładanym okresie, tj. w trakcie 3 miesięcy przed osiągnięciem CR/sCR.

Do daty odcięcia danych 14 stycznia 2020 r., odpowiedź na leczenie (odpowiedź częściowa lub lepsza) wystąpiła u 73% chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel (94/128). W analizowanej grupie, odsetek pacjentów, u których osiągnięto co najmniej VGPR był równy 52% (67/128), a odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub rygorystyczną odpowiedzią całkowitą – 33% (42/128). Wśród 42 chorych, u których wystąpiła CR/sCR, u większości pacjentów (n=33) odnotowano również brak minimalnej choroby resztkowej (wykrywany za pomocą NGS, przy poziomie wrażliwości 10⁻⁵ komórek jądrzastych). U pozostałych 9 chorych ocena MRD nie była możliwa.

Przy uwzględnieniu najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, wyniki utrzymywały się na bardzo zbliżonym poziomie. Wartość ORR była równa 73%, a odsetki pacjentów z CR/sCR, VGPR oraz PR wyniosły kolejno: 33% (n=33), 20% (n=26) oraz 20% (n=26). W badaniu dopuszczano podanie we wlewie 150 × 10⁶, 300 × 10⁶ lub 450 × 10⁶ wytworzonych kom. CAR+ T, jednak dawka docelowa równa 150 × 10⁶ kom. dotyczyła jedynie 4 chorych włączonych do badania. Wśród tych pacjentów odpowiedź na leczenie odnotowano u 50% osób, a CR/sCR – u 25%. Należy zauważyć jednak, że niewielka liczebność tej podgrupy ogranicza możliwość wyciągania wiarygodnych wniosków na tej podstawie. Wśród pozostałych 124 chorych, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 74% pacjentów, a odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie CR lub sCR był równy 33%. Uzyskane wyniki były bardzo zbliżone do wyników analizy głównej, jednak należało się tego spodziewać, ze względu na fakt, że grupa chorych, którzy otrzymali 300 × 10⁶ lub 450 × 10⁶ kom. CAR+ T we wlewie stanowiła zdecydowaną większość całkowitej populacji uwzględnionej w analizie (124/128 chorych). Wartość ORR była równa 69% przy uwzględnieniu

wyłącznie chorych, dla których dawka docelowa była równa 300×10^6 kom. oraz 81% dla dawki docelowej 450×10^6 kom., a odsetki chorych, u których wystąpiła CR/sCR wynosiły odpowiednio: 29% oraz 39%.

6.4.1.1 Analiza w podgrupach

W następnej tabeli przedstawiono dostępne wyniki analizy w podgrupach dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR, CRR, najlepsza odpowiedź na leczenie).

Tabela 69. Odpowiedź obiektywna i najlepsza odpowiedź na leczenie; analiza w podgrupach; ide-cel; badanie *KarMMa* (*Raje 2020, Berdeja 2020, Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022*).

Podgrupa (źródło danych)		N	ide-cel % (95% CI)
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (<i>Raje 2020, Berdeja 2020, Munshi 2021</i>)			
ORR			
Choroba pozaszpikowa (<i>Raje 2020</i>)	Obecna	50	70% (55,4; 82,1)
	Brak	78	76% (64,6; 84,7)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne (<i>Raje 2020</i>)	Tak	45	69% (55,4; 82,4)
	Nie	66	80% (70,7; 89,9)
Obciążenie chorobą nowotworową/masa szpizaka (<i>tumor burden</i>) (<i>Raje 2020</i>)	Duże	65	71% (58,2; 81,4)
	Małe	57	77% (64,2; 87,3)
Otrzymanie terapii pomostowej (<i>Raje 2020</i>)	Tak	112	71% (62,1; 79,6)
	Nie	16	88% (61,7; 98,4)
Stopień zaawansowania wg klasyfikacji R-ISS (<i>Raje 2020</i>)	III	21	48% (25,7; 70,2)
	I/II	104	80% (70,8; 87,0)
Liczba wcześniejszych linii leczenia/rok (<i>Raje 2020</i>)	>1	60	65% (51,6; 76,9)
	≤1	68	81% (69,5; 89,4)
Grupa wiekowa (<i>Berdeja 2020</i>)	≥65 lat ¹	45	38, 84% (70,5; 93,5)
	≥70 lat ¹	20	18, 90% (76,9; 100)
CRR			
Choroba pozaszpikowa (<i>Raje 2020</i>)	Obecna	50	24% (13,1; 38,2)
	Brak	78	39% (27,7; 50,2)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne (<i>Raje 2020</i>)	Tak	45	31% (17,6; 44,6)
	Nie	66	38% (26,2; 49,6)
	Duże	65	29% (18,6; 41,8)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Podgrupa (źródło danych)		N	ide-cel % (95% CI)
Obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>tumor burden</i>) (<i>Raje 2020</i>)	Małe	57	37% (24,4; 50,7)
Otrzymanie terapii pomostowej (<i>Raje 2020</i>)	Tak	112	34% (25,3; 43,5)
	Nie	16	25% (7,3; 52,4)
Stopień zaawansowania wg klasyfikacji R-ISS (<i>Raje 2020</i>)	III	21	10% (1,2; 30,4)
	I/II	104	39% (29,1; 48,5)
Liczba wcześniejszych linii leczenia/rok (<i>Raje 2020</i>)	>1	60	30% (18,8; 43,2)
	≤1	68	35% (24,1; 47,8)
Grupa wiekowa (<i>Berdeja 2020</i>)	≥65 lat ¹	45	14, 31% (18,2; 46,6)
	≥70 lat ¹	20	7, 35% (14,1; 55,9)
ORR, CRR			
Analiza w podgrupach – podsumowanie (<i>Munshi 2021</i>)	W większości analizowanych podgrup, w tym wśród chorych w podeszłym wieku, pacjentów, którzy otrzymali terapię pomostową i chorych z bardziej agresywną charakterystyką choroby (nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka, choroba oporna na trzy klasy leków, choroba oporna na pięć leków, wysokie obciążenie chorobą nowotworową, choroba pozaszpikowa), obserwowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (ORR ≥50%, CRR ≥10%).		
DCO: 07.04.2020, mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (<i>Anderson 2021</i>)			
ORR, CRR			
Analiza w podgrupach – podsumowanie (<i>Anderson 2021</i>)	Odpowiedź na leczenie zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w subpopulacjach chorych uznawanych za grupy „trudne do leczenia”, takie jak: pacjenci z chorobą pozaszpikową (ORR: 70%), chorzy z wysokim obciążeniem chorobą nowotworową (<i>high tumor burden</i>) (ORR: 71%) i pacjenci ze stopniem zaawansowania III według R-ISS (ORR: 48%)		
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (<i>Anderson 2021a, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022</i>)			
ORR ²			
Liczba wcześniejszych linii leczenia (<i>Anderson 2021a</i>)	3	15	73%
	≥4	113	73%
Grupa wiekowa (<i>Einsele 2022b</i>)	≥65 lat ¹	45	84%
	≥70 lat ¹	20	90%
CRR			
Liczba wcześniejszych linii leczenia (<i>Anderson 2021a</i>)	3	15	53%
	≥4	113	30%
Grupa wiekowa (<i>Einsele 2022b</i>)	≥65 lat ¹	45	31%
	≥70 lat ¹	20	35%
Najlepsza odpowiedź: VGPR			
	3	15	0%

Podgrupa (źródło danych)		N	ide-cel % (95% CI)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (Anderson 2021a)	≥4	113	23%
<u>Najlepsza odpowiedź: PR</u>			
Liczba wcześniejszych linii leczenia (Anderson 2021a)	3	15	20%
	≥4	113	20%
<u>ORR, CRR</u>			
Analiza w podgrupach – podsumowanie (Goldschmidt 2022)	W większości analizowanych podgrup, wyróżnionych pod względem czynników wysokiego ryzyka, zaobserwowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (ORR ≥65%, CRR ≥22%) – jedynym wyjątkiem była podgrupa pacjentów z chorobą w III stopniu zaawansowania wg R-ISS (ORR: 48%, CRR: 10%). Odpowiedź na leczenie była równa 70% w podgrupie chorych z chorobą pozaszpikową, 76% wśród chorych bez choroby pozaszpikowej, 71% w podgrupie chorych z wysokim obciążeniem chorobą nowotworową (<i>high tumor burden</i>), 77% wśród chorych z niskim obciążeniem chorobą nowotworową (<i>low tumor burden</i>).		

- 1 autorzy nie podali wyników dla dopełniającej podgrupy młodszych pacjentów;
- 2 dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Anderson 2021a* podano, że odpowiedź na leczenie odnotowano we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym wśród chorych trudnych do leczenia, a odsetek ORR był równy 71% dla podgrupy pacjentów z wysokim obciążeniem chorobą nowotworową (*high tumor burden*), 70% dla podgrupy chorych z obecną chorobą pozaszpikową i 48% dla podgrupy chorych z III stopniem zaawansowania wg R-ISS (*Anderson 2021a*).

Wyniki analizy w podgrupach, przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 14.01.2020, wskazywały na wysoką skuteczność ide-cel w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie, utrzymującą się bez względu na obecność wybranych czynników wysokiego ryzyka. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 70% chorych z chorobą pozaszpikową, u 69% pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym i u 71% osób z dużym obciążeniem chorobą nowotworową/masą szpiczaka (*high tumor burden*). W dopełniających subpopulacjach chorych bez wymienionych czynników ryzyka było to kolejno: 76%, 80% oraz 77% chorych z odpowiedzią na leczenie. Ogółem, dla zdecydowanej większości ocenianych subpopulacji odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR) było równe lub wyższe 50%, a odsetki pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub rygorystyczną odpowiedzią całkowitą (CRR) wynosiły ≥ 10% (jedynym wyjątkiem była subpopulacja chorych ze stopniem zaawansowania III według R-ISS: ORR = 48%, CRR = 10%).

W najdłuższym okresie obserwacji (DCO: 21.12.2020) przedstawiono wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia przeciwnowotworowego: 3 vs ≥ 4 (analogiczne dane dla krótszych okresów obserwacji nie były dostępne). Wśród chorych, którzy otrzymali 3 linie leczenia przeciwszpikowego, odpowiedź na leczenie ide-cel stwierdzono u 73% pacjentów, a odsetek chorych, u których odnotowano CR/sCR był równy 53%. W grupie chorych leczonych wcześniej ≥ 4 schematami leczenia, zaobserwowano następujące wyniki: ORR = 73%, CRR = 30%. Zgodnie z informacją podaną przez autorów, w opisywanej analizie dla większości podgrup wyróżnionych pod względem czynników wysokiego ryzyka odsetki odpowiedzi na leczenie wynosiły ≥ 65%, a odsetki pacjentów,

u których wystąpiła CR/sCR – $\geq 22\%$ (podobnie jak we wcześniejszych analizach, jedynym wyjątkiem była subpopulacja pacjentów z chorobą w III stopniu zaawansowania wg R-ISS).

6.4.1.2 Analizy dodatkowe

Dla daty odcięcia danych 14.01.2020, dostępne były wyniki analizy przeprowadzonej w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania *KarMMa*, obejmującej zarówno chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel (N=128, populacja uwzględniona w analizie głównej), jak i pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu przed otrzymaniem leczenia (N=12) – wyniki zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 70. Odpowiedź obiektywna i najlepsza odpowiedź na leczenie; analizy dodatkowe; ide-cel; badanie *KarMMa* (Munshi 2021).

Punkt końcowy	ide-cel
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)	
analiza w populacji wszystkich włączonych pacjentów	
ORR, n/N (%)	94/140 ¹ (67%)
SCR	41 (29%)
CR	1 (1%)
VGPR	25 (18%)
Najlepsza odpowiedź, n (%)	PR 27 (19%)
	StD 22 (16%)
	PD 8 (6%)
	Nieemożliwe do oceny ² 14 (10%)

1 w analizie uwzględniono wszystkich 140 pacjentów włączonych do badania, w tym 12 chorych, którzy nie otrzymali leczenia ide-cel i zostali wykluczeni z podstawowej wersji analizy;

2 pacjenci, u których nie przeprowadzono badania, lub wynik jedynego badania nie pozwalał na ocenę odpowiedzi.

Wyniki uzyskane w populacji obejmującej wszystkich 140 chorych włączonych do badania były spójne z wynikami analizy głównej, przeprowadzonej w populacji 128 chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel: odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (częściowa lub lepsza) był równy 67%, w tym rygorystyczną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź całkowitą odnotowano u 42 chorych, bardzo dobrą odpowiedź częściową – u 25 osób, a odpowiedź częściową – u 27 pacjentów. U pozostałych analizowanych chorych najlepszą odpowiedź na leczenie stanowiła: choroba stabilna lub progresja choroby, lub ocena nie była możliwa.

6.4.2 Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, z ang. *Time To Response*) definiowano jako czas od otrzymania wlewu ide-cel do wystąpienia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie. W analizie

uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (częściowa lub lepsza). Dodatkowo, wśród chorych z odpowiedzią całkowitą (CR) lub rygorystyczną odpowiedzią całkowitą (sCR) oceniano czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej.

Dostępne wyniki dotyczące oceny czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); ide-cel; badanie *KarMMa* (Munshi 2021, Anderson 2021a).

Punkt końcowy	ide-cel
	N = 128 ¹
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)	
TTR, mediana (zakres) [mies.]	1,0 (0,5-8,8)
Czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej, mediana (zakres) [mies.]	2,8 (1,0-11,8)
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a)	
TTR, mediana (zakres) [mies.]	1,0 (0,5-8,8)
Czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej, mediana (zakres) [mies.]	2,8 (1,0-15,8)

1 liczebność grupy pacjentów leczonych ide-cel, w analizie TTR uwzględniono wyłącznie tych chorych leczonych ide-cel, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (częściowa lub lepsza), a w analizie czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej – pacjentów z CR/sCR.

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 21.12.2020, mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR) wyniosła 1,0 miesiąca (zakres: 0,5-8,8), a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej – 2,8 miesiąca (zakres: 1,0-15,8).

6.4.3 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *KarMMa* był czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*), definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej) do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze. Analizę DoR przeprowadzono w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ide-cel (częściowa lub lepsza).

Wyniki analizy czasu trwania odpowiedzi (DoR) zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 72. Czas trwania odpowiedzi (DoR); ide-cel; badanie *KarMMa* (Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a).

Punkt końcowy		ide-cel			
		N = 128			
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)					
DoR ^{1, 2} , mediana (95% CI) [mies.]		10,7 (9,0; 11,3) [N=94 ³]			
Czas trwania odpowiedzi w zależności od głębokości odpowiedzi, mediana (95% CI) [mies.]	Najlepsza odpowiedź: PR	4,5 (2,9; 6,7) [N=27]			
	Najlepsza odpowiedź: VGPR	10,4 (5,1; 11,3) [N=25]			
	Najlepsza odpowiedź: CR/sCR	19,0 (11,3; NDO) [N=42]			
Analiza zależności od dawki docelowej					
Podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej	150 × 10 ⁶	300 × 10 ⁶	450 × 10 ⁶	300-450 × 10 ⁶	
DoR, mediana (95% CI) [mies.]	NO (2,8; NDO) [N=2 ⁴]	9,9 (5,4; 11,0) [N=48 ⁴]	11,3 (10,3; 11,4) [N=44 ⁴]	bd.	
DCO: 07.04.2020, mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (Anderson 2021)					
DoR, mediana [mies.]		10,7 [N=94 ³]			
Analiza zależności od dawki docelowej					
Podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej	150 × 10 ⁶	300 × 10 ⁶	450 × 10 ⁶	300-450 × 10 ⁶	
DoR, mediana [mies.]	bd. ⁵	9,9 [N=48 ³]	11,3 [N=44 ³]	bd.	
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a)					
DoR, mediana (95% CI) [mies.]		10,9 (9,0; 11,4) [N=94 ³]			
Czas trwania odpowiedzi w zależności od głębokości odpowiedzi, mediana (95% CI) [mies.]	Najlepsza odpowiedź: PR	4,5 (2,9; 6,7) [N=26]			
	Najlepsza odpowiedź: VGPR	10,4 (5,1; 12,2) [N=26]			
	Najlepsza odpowiedź: CR/sCR	21,5 (12,5; NDO) [N=42]			
Analiza zależności od dawki docelowej					
Podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej	150 × 10 ⁶	300 × 10 ⁶	450 × 10 ⁶	300-450 × 10 ⁶	
DoR, mediana [mies.]	bd. ⁵	9,9 [N=48 ⁴]	11,3 [N=44 ⁴]	10,9 ⁶ [N=92 ⁴]	

1 czas trwania odpowiedzi (DoR) szacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera;

2 dane cenzorowane zgodnie z zasadami FDA;

3 ocenę prowadzono w populacji pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na leczenie (PR lub lepszej);

4 liczebność pacjentów uwzględnionych w analizie, tj. chorzy w obrębie niniejszej podgrupy, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie (PR lub lepszej);

5 nie raportowano ze względu na małą liczebność podgrupy (n=4).

6 dane cenzorowano zgodnie z zasadami FDA. Przy wykorzystaniu zasad EMA mediana DoR wyniosła 10,6 mies.

W ramach analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 21.12.2020 odnotowano następujące wyniki: wśród 94 chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie mediana czasu trwania odpowiedzi, oszacowana za pomocą metody Kaplana-Meiera, wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 9,0; 11,4). Przebieg czasu trwania odpowiedzi na leczenie zwiększał się wraz z głębokością osiągniętej odpowiedzi; wśród chorych z PR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie ide-cel mediana DoR była równa 4,5 miesiąca, u pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR) mediana DoR wyniosła 10,4 miesiąca, a u chorych osiągających odpowiedź całkowitą lub rygorystyczną odpowiedź całkowitą (CR/sCR) – 21,5 miesiąca. W analizie uwzględniającej wpływ dawki docelowej ide-cel na DoR zaobserwowano następujące wyniki: wśród 48 chorych z odpowiedzią na leczenie, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie mediana DoR wyniosła 9,9 miesiąca, a wśród 44 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź po podaniu 450×10^6 kom. CAR+ T mediana DoR była równa 11,3 miesiąca. W połączonej 92-osobowej grupie obejmującej chorych, którym podano 300 lub 450×10^6 kom. CAR+ T odnotowano wyniki zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ogólnej badania – mediana DoR była równa 10,9 miesiąca (należało się tego spodziewać, ze względu na fakt, że analizowana grupa chorych obejmowała zdecydowaną większość całkowitej populacji uwzględnionej w analizie – 92 spośród 94 chorych, u których uzyskano odpowiedź ogółem). Ze względu na małą liczebność podgrupy chorych, którym podano 150×10^6 kom. CAR+ T we wlewie (odpowiedź na leczenie wystąpiła u dwóch pacjentów w czteroosobowej grupie), autorzy nie raportowali wyników dla tej grupy chorych.

6.4.3.1 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne wyniki analizy czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla podgrup chorych wyróżnionych pod względem wybranych czynników wysokiego ryzyka.

Tabela 73. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); analiza w podgrupach; ide-cel; badanie KarMMa (Raje 2020, Berdeja 2020, Anderson 2021a, Einsele 2022b).

Podgrupa		N ¹	ide-cel mediana (95% CI) [mies.]
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Raje 2020, Berdeja 2020))			
DoR			
Choroba pozaszpikowa (Raje 2020)	Obecna	50	9,2 (5,4; 11,3)
	Brak	78	11,1 (9,9; 16,7)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne (Raje 2020)	Tak	45	10,7 (5,6; NDO)
	Nie	66	10,9 (8,0; 13,5)
Obciążenie chorobą nowotworową/masa szpikowa (<i>tumor</i>)	Duże	65	10,4 (6,1; 11,3)
	Małe	57	11,0 (9,2; 16,7)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Podgrupa		N ¹	ide-cel mediana (95% CI) [mies.]
<i>burden)</i> (Raje 2020)			
Otrzymanie terapii pomostowej (Raje 2020)	Tak	112	10,9 (9,0; 11,4)
	Nie	16	9,1 (4,0; 13,5)
Stopień zaawansowania wg klasyfikacji R-ISS (Raje 2020)	III	21	6,9 (1,9; 10,3)
	I/II	104	11,0 (10,0; 11,4)
Liczba wcześniejszych linii leczenia/rok (Raje 2020)	>1	60	10,5 (9,0; 11,3)
	≤1	68	11,0 (6,5; 11,4)
Grupa wiekowa (Berdeja 2020)	≥65 lat ²	45	10,9 (4,5; 11,4)
	≥70 lat ²	20	11,0 (3,9; 11,4)
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a, Einsele 2022b)			
DoR			
Liczba wcześniejszych linii leczenia (Anderson 2021a)	3	15	8,0 (3,3; 11,4) [N=11] ³
	≥4	113	10,9 (9,2; 13,5) [N=83] ⁴
Grupa wiekowa (Einsele 2022b)	≥65 lat ²	45	10,9
	≥70 lat ²	20	11,0

1 całkowita liczebność danej podgrupy, bez względu na odnotowanie odpowiedzi na leczenie;

2 autorzy nie podali wyników dla dopełniającej podgrupy młodszych pacjentów.

3 dodatkowo: podano, że oszacowane 24-mies, DoR było równe 18,2% dla tych chorych (Anderson 2021a).

4 dodatkowo: podano, że oszacowane 24-mies, DoR było równe 21,3% dla tych chorych (Anderson 2021a).

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 14.01.2020, odnotowano wysoką skuteczność ide-cel w zakresie ocenianego punktu końcowego (DoR), utrzymującą się bez względu na obecność wybranych czynników wysokiego ryzyka, takich jak choroba pozaszpikowa, nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka czy duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (*high tumor burden*). Dla większości analizowanych podgrup (zarówno wśród chorych z wybranymi czynnikami wysokiego ryzyka, jak i w dopełniających grupach pacjentów, nieposiadających takich cech), medianę DoR oszacowano na od 9,1 do 11,1 miesiąca (jedynym wyjątkiem była subpopulacja chorych ze stopniem zaawansowania III według R-ISS, z medianą DoR równą 6,9 miesiąca).

Dodatkowo, w ramach analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 21.12.2020 dostępne były wyniki analizy DoR dla podgrup wyróżnionych w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia, w której odnotowano następujące wyniki: mediana DoR była równa 8,0 miesiąca w subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania byli leczeni 3 schematami leczenia przeciwszpiczakowego oraz 10,9 miesiąca w dopełniającej grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 4 linie leczenia.

6.4.4 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu *KarMMA*, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) definiowano jako czas od otrzymania wlewu ide-cel do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze.

Dla chorych, którzy opuścili co najmniej dwie następujące po sobie wizyty, na których oceniano zmiany chorobowe oraz dla pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie kolejnej linii leczenia przeciwszpizczakowego, obserwację ucinano w momencie ostatniego badania możliwego do oceny – przed opuszczeniem wizyty lub przed rozpoczęciem kolejnej terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki analizy PFS, dla następujących dat odcięcia danych: 14.01.2020, 07.04.2020, 21.12.2020.

Tabela 74. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ide-cel; badanie *KarMMA* (Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a).

Punkt końcowy		ide-cel			
		N = 128			
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)					
PFS ¹	mediana (95% CI) [mies.]	8,8 (5,6; 11,6)			
	l. zdarzeń	92			
Analiza zależności od dawki docelowej					
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od dawki docelowej		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54	300-450 × 10 ⁶ , N=124
PFS	mediana (95% CI) [mies.]	2,8 (1,0; NDO)	5,8 (4,2; 8,9)	12,1 (8,8; 12,3)	bd.
	l. zdarzeń	3	58	31	bd.
Analiza PFS w zależności od głębokości uzyskanej odpowiedzi na leczenie					
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od głębokości uzyskanej odpowiedzi na leczenie		Brak odpowiedzi, N=34	Najlepsza odpowiedź: PR, N=27	Najlepsza odpowiedź: VGPR, N=25	Najlepsza odpowiedź: CR/SCR, N=42
PFS	mediana (95% CI) [mies.]	1,8 (1,2; 1,9)	5,4 (3,8; 8,2)	11,3 (6,1; 12,2)	20,2 (12,3; NDO)
DCO: 07.04.2020, mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (Anderson 2021)					
PFS	mediana [mies.]	8,8			
Analiza zależności od dawki docelowej					
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od dawki docelowej		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54	300-450 × 10 ⁶ , N=124
PFS	mediana [mies.]	bd. ³	5,8	12,2	bd.
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a)					

Punkt końcowy		ide-cel			
		N = 128			
PFS	mediana (95% CI) [mies.]	8,6 (5,6; 11,6)			
<u>Analiza zależności od dawki docelowej</u>					
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od dawki docelowej		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54	300-450 × 10 ⁶ , N=124
PFS	mediana [mies.]	bd. ³	5,8	12,2	8,8 ⁴
<u>Analiza PFS w zależności od głębokości uzyskanej odpowiedzi na leczenie</u>					
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od głębokości uzyskanej odpowiedzi na leczenie		Brak odpowiedzi, N=34	Najlepsza odpowiedź: PR, N=26	Najlepsza odpowiedź: VGPR, N=26	Najlepsza odpowiedź: CR/sCR, N=42
PFS	mediana [mies.]	bd.	bd.	bd.	22,4

1 przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) szacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera;

2 dodatkowo w publikacji *Munshi 2021*: podano wynik analizy dla populacji obejmującej wszystkich chorych włączonych do badania (N=140), przy czym w tej analizie PFS definiowano jako czas od włączenia do badania do progresji choroby lub zgonu, w tej analizie mediana PFS była równa 9,5 mies. (95% CI: 6,9; 12,5).

3 nie raportowano ze względu na małą liczebność podgrupy (n=4).

4 dane cenzorowano zgodnie z zasadami FDA. Przy wykorzystaniu zasad EMA mediana PFS wyniosła 8,6 mies.

Do daty odcięcia danych 14.01.2020, wśród chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel odnotowano 92 zdarzenia progresji choroby lub zgonu, a medianę PFS oszacowano na 8,8 miesiąca (95% CI: 5,6; 11,6). Przeciętny czas przeżycia bez progresji choroby lub zgonu był najkrótszy wśród chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (mediana PFS: 1,8 mies.), wydłużał się wśród pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie, zwiększając się wraz ze wzrostem głębokości odpowiedzi: wśród chorych z PR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie mediana PFS była równa 5,4 miesiąca, u pacjentów z VGPR – 11,3 miesiąca, a u chorych osiągających CR/sCR – 20,2 miesiąca.

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 21.12.2020 odnotowano następujące wyniki: mediana PFS była równa 8,6 miesiąca. W analizie uwzględniającej wpływ dawki docelowej na oceniany punkt końcowy, medianę PFS oszacowano na 5,8 miesiąca dla podgrupy chorych, którym podano 300 × 10⁶ kom. CAR+ T we wlewie oraz na 12,2 miesiąca dla podgrupy pacjentów, którym podano 450 × 10⁶ kom. CAR+ T. W połączonej grupie obejmującej chorych, po podaniu 300 lub 450 × 10⁶ kom. CAR+ T odnotowano wyniki zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ogólnej badania – mediana PFS była równa 8,8 miesiąca (należy zauważyć, że analizowana grupa chorych obejmowała zdecydowaną większość populacji ogólnej badania – 124 spośród 128 chorych). Ze względu na małą liczebność podgrupy chorych, którym podano 150 × 10⁶ kom. CAR+ T we wlewie (N = 4), autorzy nie raportowali wyników dla tych pacjentów.

6.4.4.1 Analiza w podgrupach

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki analizy PFS dla podgrup chorych wyróżnionych pod względem wybranych czynników wysokiego ryzyka.

Tabela 75. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach; ide-cel; badanie KarMMa (Raje 2020, Berdeja 2020, Anderson 2021a, Einsele 2022b).

Podgrupa		N	ide-cel mediana (95% CI) [mies.]
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Raje 2020, Berdeja 2020)			
<u>PFS</u>			
Choroba pozaszpikowa (Raje 2020)	Obecna	50	7,9 (5,1; 10,9)
	Brak	78	10,4 (4,9; 12,2)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne (Raje 2020)	Tak	45	8,2 (4,8; 11,9)
	Nie	66	10,4 (5,4; 12,2)
Obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>tumor burden</i>) (Raje 2020)	Duże	65	7,5 (4,9; 11,3)
	Małe	57	10,4 (5,6; 12,3)
Otrzymanie terapii pomostowej (Raje 2020)	Tak	112	8,8 (5,5; 11,6)
	Nie	16	8,5 (3,4; 14,4)
Stopień zaawansowania wg klasyfikacji R-ISS (Raje 2020)	III	21	4,9 (1,8; 8,2)
	I/II	104	11,3 (6,1; 12,2)
Liczba wcześniejszych linii leczenia/rok (Raje 2020)	>1	60	8,9 (3,1; 11,1)
	≤1	68	8,6 (5,8; 12,2)
Grupa wiekowa (Berdeja 2020)	≥65 lat ¹	45	8,6 (4,9; 12,2)
	≥70 lat ¹	20	10,2 (3,1; 12,3)
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a, Einsele 2022b)			
<u>PFS</u>			
Liczba wcześniejszych linii leczenia (Anderson 2021a)	3	15	8,6 (2,9; 12,1)
	≥4	113	8,9 (5,4; 11,6)
Grupa wiekowa (Einsele 2022b)	≥65 lat ¹	45	8,6 (4,9; 12,3)
	≥70 lat ¹	20	10,2 (3,1; 12,4)

1 autorzy nie podali wyników dla dopełniającej podgrupy młodszych pacjentów.

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 14.01.2020 odnotowano następujące wyniki: medianę PFS oszacowano na 7,9 mies. dla podgrupy pacjentów z chorobą pozaszpikową vs 10,4 mies. dla pacjentów bez zmian pozaszpikowych, 8,2 mies. dla subpopulacji chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznych vs 10,4 mies. dla chorych bez takich nieprawidłowości oraz 7,5 mies. dla chorych z

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

wysokim obciążeniem chorobą nowotworową vs 10,4 mies. dla pacjentów z niskim obciążeniem nowotworem. Ogółem, dla większości analizowanych podgrup obserwowano zbliżone wyniki, spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania, a mediany PFS wynosiły od 7,5 do 11,3 miesiąca (jedynym wyjątkiem była podgrupa chorych ze stopniem zaawansowania III według R-ISS, z medianą PFS równą 4,9 mies.).

W ramach analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 21.12.2020 zaobserwowano następujące wyniki: skuteczność leczenia ide-cel utrzymywała się bez względu na liczbę wcześniejszych schematów leczenia przeciwszpczakowego (mediana PFS wyniosła 8,6 mies. wśród chorych, którzy otrzymali 3 linie leczenia vs 8,9 mies. u chorych, którzy otrzymali ≥ 4 linie leczenia) oraz wśród chorych w podeszłym wieku (dla grupy chorych w wieku ≥ 70 lat mediana PFS była równa 10,2 mies.).

6.4.5 Przeżycie całkowite (OS)

Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *KarMMa* należało przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), definiowane jako czas od otrzymania wlewu ide-cel do zgonu z dowolnej przyczyny.

Dostępne wyniki dotyczące analizy przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. Przeżycie całkowite (OS); ide-cel; badanie *KarMMa* (Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a).

Punkt końcowy		ide-cel
		N = 128
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)		
OS	mediana (95% CI) [mies.]	19,4 (18,2; NDO) ¹
	12-mies. OS	78%
DCO: 07.04.2020, mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (Anderson 2021)		
OS	mediana [mies.]	NO
	15-mies. OS	71%
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a)		
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	24,8 (19,9; 31,2)
	12-mies. OS	78%
	18-mies. OS	65%
	24-mies. OS	51%
Analiza zależności od dawki docelowej		
Liczebność podgrup wyróżnionych w zależności od dawki docelowej		150 × 10⁶, N=4 300 × 10⁶, N=70 450 × 10⁶, N=54 300-450 × 10⁶, N=124

Punkt końcowy			ide-cel		
			N = 128		
OS	mediana [mies.]	bd. ²	20,4	24,8	24,8

NO – nie osiągnięto; NDO – nie do oceny.

1 dane niedojrzałe, ucięto obserwację 84 pacjentów (66%);

2 nie raportowano ze względu na małą liczebność podgrupy (n=4).

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 21.12.2020 odnotowano następujące wyniki: mediana przeżycia całkowitego była równa 24,8 miesiąca (95% CI: 19,9; 31,2), prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (zgonu) po 12 miesiącach oszacowano na 78%, po 18 miesiącach – na 65%, a po 24 miesiącach – na 51%. W analizie uwzględniającej wpływ dawki docelowej na oceniany punkt końcowy, mediana OS była równa 20,4 mies. dla chorych, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie, 24,8 mies. dla pacjentów, którym podano 450×10^6 kom. CAR+ T oraz 24,8 mies. dla połączonej grupy obejmującej chorych, po podaniu 300 lub 450×10^6 kom. CAR+ T. Ze względu na małą liczebność podgrupy chorych, którym podano 150×10^6 kom. CAR+ T we wlewie (N = 4), autorzy nie raportowali wyników dla tych pacjentów.

6.4.5.1 Analiza w podgrupach

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki analizy OS dla podgrup chorych wyróżnionych pod względem wybranych czynników wysokiego ryzyka.

Tabela 77. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach; ide-cel; badanie *KarMMa* (Anderson 2021a).

Podgrupa		N	ide-cel mediana (95% CI) [mies.]
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a)			
<u>OS</u>			
Liczba wcześniejszych linii leczenia	3	15	22,0 (10,0; NDO)
	≥4	113	25,2 (19,9; NDO)
Grupa wiekowa	<65 lat	83	21,7 (17,1; 31,2)
	≥65 lat	45	28,3 (20,2; NDO)
Wysokie ryzyko genetyczne	Nie	66	31,0 (20,2; NDO)
	Tak	45	19,9 (12,8; NDO)
Choroba pozaszpikowa	Brak	78	NO (21,3; NDO)
	Obecna	50	20,2 (15,5; 28,3)
Choroba oporna na trzy klasy leków	Nie	20	31,2 (19,9; NDO)
	Tak	108	21,7 (18,2; NDO)

W przeprowadzonej analizie zaobserwowano wysoką skuteczność terapii ide-cel w zakresie wydłużania przeżycia całkowitego, zarówno w podgrupach wysokiego ryzyka (pacjenci z wysokim ryzykiem genetycznym, osoby w starszym wieku, choroba oporna na trzy klasy leków), jak i w dopełniających podgrupach pacjentów nieposiadających takich cech.

6.4.6 Minimalna choroba resztkowa (MRD)

W badaniu *KarMMa*, status minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. Minimal Residual Disease) oceniano w następujących punktach czasowych: okres skringingu, punkt wyjściowy (po otrzymaniu terapii pomostowej), na każdej wizycie następującej w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji, na której zaplanowano ocenę szpiku kostnego. Po upływie 12 miesięcy status MRD oceniano jedynie u pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR) lub lepszą oraz u pacjentów z ujemnym statusem MRD odnotowanym w poprzednim badaniu.

Status MRD w szpiku kostnym oceniano w laboratorium centralnym, za pomocą następujących metod: cytometrii przepływowej (8 kolorów, standaryzacja zgodnie z zaleceniami *EuroFlow™*) oraz sekwencjonowania nowej generacji (NGS, z ang. *Next-Generation Sequencing*).

Podstawowym sposobem analizy MRD była ocena odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą i ujemnym statusem MRD, definiowanym jako liczba komórek nowotworowych poniżej 1 na 10^5 komórek jądrzastych, ocenianym za pomocą NGS w aspiracie szpiku kostnego. W analizie uwzględniano wyniki badań wykonanych w dowolnym punkcie czasowym w ciągu 3 miesięcy przed osiągnięciem odpowiedzi całkowitej lub rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Ponadto, wykonano analizę drugorzędową, w której jako poziom wykrywalności minimalnej choroby resztkowej przyjęto 1 na 10^6 komórek jądrzastych.

Wyniki analizy MRD w populacji chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel oraz w podgrupie chorych, u których osiągnięto odpowiedź całkowitą lub lepszą, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 78. Minimalna choroba resztkowa (MRD); ide-cel; badanie *KarMMa* (*Munshi 2021*).

Punkt końcowy	ide-cel	podgrupa sCR/CR
	N = 128	N=42
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (<i>Munshi 2021</i>)		
status MRD ¹ ; poziom wykrywalności 10^{-5} kom. jądrzastych + CR/sCR, n (%)	MRD-	33 (26%)
	MRD+	33 (79%)
	Nieosiągnięta	0 (0%)
	Nieosiągnięta	0 (0%)
kom. jądrzastych + CR/sCR, n (%)	Nieosiągnięta	9 (7%) ²
	Nieosiągnięta	9 (21%) ¹
Nieosiągnięta	Nieosiągnięta	0 (0%)
	Nieosiągnięta	0 (0%)

Punkt końcowy	ide-cel	podgrupa sCR/CR
	N = 128	N=42
status MRD ¹ , poziom wykrywalności 10 ⁻⁶ kom. jądrzastych + CR/sCR, n (%)	MRD-	20 (16%)
	MRD+	20 (48%)
	Nieosiągalne do oceny	7 (5%)
	Nieokreślony	7 (17%)
		9 (21%)
		6 (14%)

- 1 status MRD oceniano za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (*clonoSEQ; Adaptive Biotechnologies*) w aspiratach szpiku kostnego pacjentów, u których stwierdzono CR lub sCR. W ocenie uwzględniano wyłącznie wyniki badań z okresu 3 miesięcy przed osiągnięciem CR/sCR lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
- 2 wśród 9 pacjentów, którzy osiągnęli CR/sCR, z niemożliwym do oceny statusem MRD, u 7 w badaniu wyjściowym nie wykryto klonów komórek nowotworowych, u jednego brakowało próbki wyjściowej, u jednego nie wykonano badania w trakcie 3 miesięcy przed osiągnięciem CR/sCR.

W analizie podstawowej, niewykrywalną chorobę resztkową (definiowaną jako liczba komórek nowotworowych wynosząca poniżej 1 na 10⁵ komórek jądrzastych) odnotowano u 33 spośród 42 pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub rygorystyczną odpowiedzią całkowitą. U pozostałych 9 chorych ocena statusu MRD nie była możliwa.

W analizie drugorzędowej, przy poziomie wykrywalności MRD równym 10⁻⁶ komórek jądrzastych, niewykrywalną chorobę resztkową stwierdzono u 20 pacjentów, u 7 chorych odnotowano obecną chorobę resztkową, a u 6 chorych status choroby resztkowej oceniano na nieokreślony. Dodatkowo, u 9 chorych status MRD był niemożliwy do oceny.

6.4.7 HRQoL

Wyniki analizy jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 14 stycznia 2020) były dostępne w publikacji *Delforge 2022*. Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym *Delforge 2021* odnaleziono najważniejsze wyniki dotyczące oceny HRQoL dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 21 grudnia 2020).

W badaniu *KarMMa* zaplanowano przeprowadzenie oceny HRQoL podczas skryningu, w ciągu 72h przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej i w dniu wlewu ide-cel, a następnie co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy obserwacji i później, co 3 miesiące do czasu osiągnięcia 24 miesięcy obserwacji lub ukończenia badania. HRQoL oceniano w oparciu o wyniki następujących kwestionariuszy, wypełnianych przez pacjentów: EORTC QLQ-C30, wersja 3.0 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life C30 Questionnaire*), QLQ-MY20 (*Quality of Life 20-item Multiple Myeloma module*), EQ-5D-5L (*EuroQol 5-dimension 5-level*). Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pytań uwzględnianych w 5 domenach funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, społeczne, poznawcze, emocjonalne oraz pełnienie ról społecznych), 3 domenach objawowych (zmęczenie, nudności i wymioty oraz

ból) oraz 6 jednoelementowych domenach dla pojedynczych objawów (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, trudności finansowe), oraz w ramach oceny ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL). Kwestionariusz QLQ-MY20 to zwalidowany moduł uzupełniający dla kwestionariusza podstawowego (EORTC QLQ-C30), który obejmuje 20 pytań dotyczących aspektów specyficznych dla chorych na szpiczaka plazmocytozy, uwzględnianych w 4 domenach (objawy chorobowe [6 pytań], skutki uboczne leczenia [10 pytań]; wizerunek ciała [1 pytanie] i perspektywy na przyszłość [3 pytania]). Wyniki punktowe dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 prezentowane są w skali od 0 do 100, przy czym dla domen funkcjonalnych lub ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wyższa punktacja wskazuje na lepsze funkcjonowanie lub jakość życia, a dla domen objawowych lub skutków ubocznych leczenia – na większe nasilenie objawów chorobowych lub skutków ubocznych leczenia. Narzędzie EQ-5D-5L pozwala na określenie ogólnego stanu zdrowia, na podstawie prowadzonej przez pacjenta oceny 5 wymiarów funkcjonowania i samopoczucia: poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból i niepokój/depresja. Chory ocenia nasilenie trudności w danym aspekcie, w 5-stopniowej skali, gdzie 1 punkt oznacza „brak problemów”, a 5 punktów – „niemożność wykonywania czynności/bardzo duże nasilenie”. W wyniku przekształceń wyników punktowych uzyskanych dla poszczególnych aspektów funkcjonowania, odniesionych do wartości referencyjnych określonych dla odpowiedniej populacji ogólnej (osób zdrowych), obliczany jest pojedynczy parametr, wyrażający ogólny stan zdrowia pacjenta – tzw. wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (*Health State Index Utility Score*). Ponadto, przedstawia się wynik EQ-5D VAS wyrażający ogólny stan zdrowia oceniany przez pacjenta, w skali od 0 („najgorszy możliwy stan zdrowia”) do 100 („najlepszy możliwy stan zdrowia”).

W celu analizy jakości życia w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 i EQ-5D-5L, autorzy zdefiniowali dwa parametry określające istotność obserwowanych zmian: minimalna istotna zmiana (MID, z ang. *Minimally Important Difference*), określająca najmniejszą zmianę średniego wyniku punktowego dla danej grupy, która jest znacząca klinicznie oraz odpowiedź indywidualna (RD, z ang. *Responder Definition*), tj. najmniejsza zmiana indywidualnego wyniku punktowego, która ma znaczenie kliniczne dla danego pacjenta. Wyznaczone punkty odcięcia definiujące istotną odpowiedź indywidualną (parametr RD), zmianę wyniku punktowego kategoryzowano dla każdego chorego klasyfikowano jako: „poprawa”, „brak zmiany” lub „pogorszenie”.

Punkty odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku punktowego (parametry RD, MID), zdefiniowane dla następujących kwestionariuszy: QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-5L; przedstawiono w poniższej tabeli. Jako wartości parametrów RD oraz MID dla poszczególnych domen uwzględnionych w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 wykorzystano poprzednio opublikowane dane, wyznaczone

w oparciu o przeprowadzone badania kliniczne i prospektywne wywiady z pacjentami. Ze względu na brak odpowiednich, zwalidowanych danych dla kwestionariusza EQ-5D-5L, autorzy publikacji wykorzystali punkty odcięcia stosowane w kwestionariuszu EQ-5D-3L.

Tabela 79. Definicje minimalnej klinicznie istotnej zmiany wyniku punktowego; kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-5L; ide-cel; badanie *KarMMa* (Delforge 2022).

Kwestionariusz/domena	RD		MID	
	poprawa	pogorszenie	poprawa	pogorszenie
EORTC QLQ-C30				
GHS/QoL	+5		+5	-5
Funkcjonowanie fizyczne	+5		+2	-5
Funkcjonowanie poznawcze	+15		+3	-1
Pełnienie ról społecznych	+15		+6	-7
Funkcjonowanie emocjonalne	+5		+6	-3
Funkcjonowanie społeczne	+15		+3	-6
Zmęczenie	+10		-4	+5
Ból	+15		-5	+3
Nudności i wymioty	+15		-3	+5
Zaparcia	+30		-4	+5
Biegunka	+30		-3	+5
Bezsenna	+30		-5	+2
Duszność	+30		-2	+5
Brak apetytu	+30		-7	+2
Trudności finansowe	+30		-3	+2
QLQ-MY20				
Objawy chorobowe	-16	+11	-10	+10
Skutki uboczne leczenia	-6	+9	-10	+10
Perspektywy na przyszłość	+11	-11	+9	-9
Wizerunek ciała	+33	-33	+13	-13
EQ-5D-5L				
Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia	+0,08	-0,08	+0,08	-0,08
EQ-5D VAS	+7,0	-7,0	+7,0	-7,0

W analizie uwzględniono pacjentów leczonych ide-cel, dla których dostępny był wynik wyjściowej oceny HRQoL (w dniu rozpoczęcia chemioterapii limfodeplecyjnej lub wcześniej) oraz co najmniej jeden wynik uzyskany po zastosowaniu terapii ide-cel. W ramach analizy HRQoL oceniano następujące parametry: zmiana średniego wyniku punktowego dla danej grupy względem wartości wyjściowej, odsetek

pacjentów z istotną klinicznie zmianą względem wartości wyjściowej, czas do osiągnięcia stabilnej poprawy (istotna klinicznie poprawa utrzymująca się na co najmniej dwóch kolejnych wizytach). W analizie podstawowej (*primary*) uwzględniono następujące domeny: ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL), zmęczenie, ból, funkcjonowanie fizyczne i funkcjonowanie poznawcze, oceniane na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz objawy chorobowe i skutki uboczne leczenia, oceniane na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-MY20. Wyniki dla pozostałych domen uwzględnionych w wymienionych kwestionariuszach oraz dla narzędzia EQ-5D-5L oceniano w ramach analizy drugorzędowej (*secondary*).

Liczebność populacji uwzględnionej w analizie HRQoL była równa 126 chorych, co stanowiło 98% pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel (u pozostałych 2 pacjentów nieuwzględnionych w analizie brakuowało wyniku oceny wyjściowej lub przeprowadzonej po otrzymaniu leczenia). Odsetek pacjentów, którzy wypełnili wymagane kwestionariusze (QLQ-C30, MY20, EQ-5D-5L) był równy 98% wyjściowo, $\geq 75\%$ do 6 miesięcy obserwacji, 50-70% na większości kolejnych wizyt.

Tabela 80. Zmiana średniego wyniku punktowego; kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-5L; ide-cel; badanie *KarMMa* (Delforge 2022, Delforge 2021).

Oceniana do- mena	Wynik wyjściowy ^{&} (Delforge 2022)		Wynik uzyskany w analizowanej populacji po otrzymaniu leczenia ide-cel
	Analizowana populacja, N=126	Populacja refe- rencyjna ¹ , N=11 343	
EORTC QLQ-C30			
Ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL)	60,4	65,8	Średni wynik uzyskany w dniu otrzymania wlewu ide-cel (D1) był równy 55,9 pkt. (n=114) (Delforge 2022) W kolejnych miesiącach obserwacji, po otrzymaniu leczenia średni wynik punktowy wynosił: M1: 64,1, M2: 69,6, M3: 70,6, M4: 73,0, M5: 76,4, M6: 75,9, M9: 79,8, M12: 77,6, M15: 78,9, M18: 77,8 (Delforge 2022) W dłuższym okresie obserwacji średni wynik punktowy był równy: M21 (n=27): 73,8 (SD: 28,1), M24 (n=14): 84,5 (SD: 16,6) (Delforge 2021)
Zmęczenie	39,8	26,9	Średni wynik uzyskany w dniu otrzymania wlewu ide-cel (D1) był równy 44,5 pkt. (n=114) (Delforge 2022) W kolejnych miesiącach obserwacji, po otrzymaniu leczenia średni wynik punktowy wynosił: M1: 41,1, M2: 31,9, M3: 27,6, M4: 28,2, M5: 24,0, M6: 24,0, M9: 16,9, M12: 22,8, M15: 20,0, M18: 19,4 (Delforge 2022) W dłuższym okresie obserwacji średni wynik punktowy był równy: M21 (n=27): 25,9 (SD: 30,7), M24 (n=14): 17,5 (SD: 19,4) (Delforge 2021)
Ból	40,5	23,9	Średni wynik uzyskany w dniu otrzymania wlewu ide-cel (D1) był równy 36,1 pkt. (n=114) (Delforge 2022) W kolejnych miesiącach obserwacji, po otrzymaniu leczenia średni wynik punktowy wynosił: M1: 31,7, M2: 30,5, M3: 26,9, M4: 25,4, M5: 24,7, M6: 25,4, M9: 21,5, M12: 24,4, M15: 24,4, M18: 23,6 (Delforge 2022) W dłuższym okresie obserwacji średni wynik punktowy był równy: M21 (n=27): 21,0 (SD: 22,9), M24 (n=14): 23,8 (SD: 26,7) (Delforge 2021)

Oceniana do- mena	Wynik wyjściowy ^{&} (Delforge 2022)		Wynik uzyskany w analizowanej populacji po otrzymaniu leczenia ide-cel [^]
	Analizowana populacja, N=126	Populacja refe- rencyjna ¹ , N=11 343	
Funkcjonowanie fizyczne	68,9	84,4 ²	Średni wynik uzyskany w dniu otrzymania wlewu ide-cel (D1) był równy 69,5 pkt. (n=114) (Delforge 2022) W kolejnych miesiącach obserwacji, po otrzymaniu leczenia średni wynik punktowy wynosił: M1: 70,6, M2: 76,6, M3: 80,4, M4: 81,1, M5: 82,9, M6: 84,0, M9: 83,6, M12: 83,1, M15: 80,9, M18: 83,3 (Delforge 2022) W dłuższym okresie obserwacji średni wynik punktowy był równy: M21 (n=27): 79,3 (SD: 26,7), M24 (n=14): 83,8 (SD: 20,4) (Delforge 2021)
Funkcjonowanie poznawcze	82,1	86,4 ³	Średni wynik uzyskany w dniu otrzymania wlewu ide-cel (D1) był równy 82,5 pkt. (n=114) (Delforge 2022) W kolejnych miesiącach obserwacji, po otrzymaniu leczenia średni wynik punktowy wynosił: M1: 85,5, M2: 88,7, M3: 88,4, M4: 87,5, M5: 89,2, M6: 88,2, M9: 90,1, M12: 86,4, M15: 84,4, M18: 83,3 (Delforge 2022) W dłuższym okresie obserwacji średni wynik punktowy był równy: M21 (n=27): 87,7 (SD: 21,5), M24 (n=14): 88,1 (SD: 16,6) (Delforge 2021)
Pełnienie ról społecznych	64,7	84,1	Na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej przekroczyła punkt odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany oraz osiągnęła istotność statystyczną (Delforge 2021).
Funkcjonowanie emocjonalne	77,6	77,4	Na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej przekroczyła punkt odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany oraz osiągnęła istotność statystyczną (Delforge 2021).
Funkcjonowanie społeczne	65,3	87,5	Na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej przekroczyła punkt odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany oraz osiągnęła istotność statystyczną (Delforge 2021).
Nudności i wymioty	8,1	3,6	W okresie obserwacji, do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel, średnia zmiana wyniku nie była istotna klinicznie (Delforge 2021).
Duszność	21,2	16,2	Na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej przekroczyła punkt odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany oraz osiągnęła istotność statystyczną (Delforge 2021).
Bezsenna	31,0	26,7	Na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej przekroczyła punkt odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany oraz osiągnęła istotność statystyczną (Delforge 2021).
Utrata apetytu	18,3	7,7	W okresie obserwacji, do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel, średnia zmiana wyniku nie była istotna klinicznie (Delforge 2021).
Zaparcia	13,0	10,8	Na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej przekroczyła punkt odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany oraz osiągnęła istotność statystyczną (Delforge 2021).
Biegunka	14,0	7,6	Na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej przekroczyła punkt odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany oraz osiągnęła istotność statystyczną (Delforge 2021).

Oceniana do- mena	Wynik wyjściowy ^{&} (Delforge 2022)		Wynik uzyskany w analizowanej populacji po otrzymaniu leczenia ide-cel [^]
	Analizowana populacja, N=126	Populacja refe- rencyjna ¹ , N=11 343	
Trudności finan- sowe	21,7	9,4	W okresie obserwacji, do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel, średnia zmiana wyniku nie była istotna klinicznie (Delforge 2021).
QLQ-MY20			
Objawy choro- bowe	bd.	bd. ⁴	Do 3 miesiąca obserwacji, po otrzymaniu leczenia, odnotowano istotną statystycznie i znamienne klinicznie poprawę, utrzymującą się do 15 miesiąca obserwacji po wlewie ide-cel (Delforge 2022). Istotna poprawa w zakresie występowania objawów chorobowych utrzymywała się do 24 miesięcy obserwacji (Delforge 2021).
Skutki uboczne leczenia	bd.	bd. ⁴	Ze względu na fakt, że w momencie oceny wyjściowej pacjenci nie otrzymywali aktywnego leczenia przeciwnowotworowego, nie spodziewano się znaczącej poprawy w zakresie skutków ubocznych leczenia, jednak w okresie od 2 do 15 miesiąca zaobserwowano istotną poprawę w tym zakresie (Delforge 2022). W wydłużonym okresie obserwacji, do 24 miesięcy, utrzymywał się stan stabilny (Delforge 2021).
Wizerunek ciała	bd.	bd. ⁴	W okresie obserwacji, do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel, średnia zmiana wyniku nie była istotna klinicznie (Delforge 2021).
Perspektywy na przyszłość	bd.	bd. ⁴	Na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej przekroczyła punkt odcięcia dla minimalnej istotnej klinicznie zmiany oraz osiągnęła istotność statystyczną (Delforge 2021).
EQ-5D-5L			
EQ-5D-5LHealth- utility score	0,67	0,81	Średni wynik uzyskany w dniu otrzymania wlewu ide-cel (D1) był równy 0,71 pkt (Delforge 2022). W kolejnych miesiącach obserwacji, po otrzymaniu leczenia średni wynik punktowy wynosił: M1: 0,72, M2: 0,75, M3: 0,79, M4: 0,78, M5: 0,80, M6: 0,78, M9: 0,80, M12: 0,78, M15: 0,80, M18: 0,79 (Delforge 2022).
EQ-5D VAS	67,5	80,7	Średni wynik uzyskany w dniu otrzymania wlewu ide-cel (D1) był równy 67,3 pkt (Delforge 2022). W kolejnych miesiącach obserwacji, po otrzymaniu leczenia średni wynik punktowy wynosił M1: 70,9, M2: 73,5, M3: 76,2, M4: 77,5, M5: 80,0, M6: 79,9, M9: 82,2, M12: 80,9, M15: 79,9, M18: 83,9 (Delforge 2022).

& istotna różnica: ≥ 10 punktów.

[^] tam, gdzie odnotowano rozbieżność pomiędzy publikacją Delforge 2022 i abstraktem konferencyjnym Delforge 2021 przedstawiono wyniki zaczerpnięte z publikacji;

źródło danych: abstrakt konferencyjny Delforge 2021;

1 ogólna populacja referencyjna uwzględniająca osoby mieszkające w 11 krajach Unii Europejskiej, z dopasowaniem;

2 wartość przedstawiona na wykresie w tekście głównym publikacji Delforge 2022, na kolejnym wykresie, umieszczonym w załączniku do wymienionej publikacji podano następującą wartość: 86,4;

3 wartość przedstawiona na wykresie w tekście głównym publikacji Delforge 2022, na kolejnym wykresie, umieszczonym w załączniku do wymienionej publikacji podano następującą wartość: 84,4;

4 brak danych dla ogólnej populacji referencyjnej.

Wyjściowo, wśród pacjentów włączonych do badania KarMMa jakość życia (oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30) była znacząco gorsza względem referencyjnej populacji ogólnej.

W badaniu *KarMMa*, w grupie chorych, którzy otrzymali leczenie ide-cel odnotowano istotną klinicznie poprawę w zakresie większości domen EORTC QLQ-C30, uwzględnionych w analizie podstawowej (zmęczenie, ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia/jakość życia). W większości przypadków znaczące korzyści zaobserwowano już po 1 lub 2 miesiącach po otrzymaniu terapii ide-cel i utrzymywały się one w całym analizowanym okresie obserwacji. Odnotowano również pewną poprawę w zakresie funkcjonowania poznawczego (należy zaznaczyć, że wyjściowo funkcjonowanie chorych w tym aspekcie było na stosunkowo dobrym poziomie, zbliżonym do populacji referencyjnej). W ramach analizy jakości życia prowadzonej na podstawie kwestionariusza QLQ-MY20 odnotowano istotną statystycznie i znamienne klinicznie poprawę w zakresie występowania objawów związanych z chorobą podstawową. W całym analizowanym okresie obserwacji, nie odnotowano większych zmian w zakresie występowania skutków ubocznych związanych z leczeniem. Należy zaznaczyć, że nie spodziewano się istotnej poprawy w tym aspekcie, ponieważ wyjściowo pacjenci nie otrzymywali aktywnego leczenia przeciwnowotworowego. Korzystne zmiany obserwowane w pewnych punktach czasowych mogą być efektem wycofywania się zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii pomostowej lub poprzednich schematów leczenia przeciwszpczakowego.

Ponadto, na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) obserwowano istotną klinicznie i znamienne statystycznie, poprawę w zakresie pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego i społecznego, duszności, bezsenności, zaparc i biegunki (ocena na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30), perspektyw na przyszłość (ocena na podstawie kwestionariusza QLQ-MY20) oraz ogólnego stanu zdrowia (ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L). Dla pozostałych domen (nudności i wymioty, brak apetytu, trudności finansowe [EORTC QLQ-C30], wizerunek ciała [QLQ-MY20]) średnia zmiana wyniku nie była istotna klinicznie (do 24 miesięcy obserwacji).

W kolejnej tabeli podsumowano dane dotyczące zmiany indywidualnego wyniku punktowego dla następujących domen: ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL), zmęczenie, ból, funkcjonowanie fizyczne i funkcjonowanie poznawcze, oceniane na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz objawy chorobowe i skutki uboczne leczenia, oceniane na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-MY20.

Tabela 81. Zmiana indywidualnego wyniku punktowego; kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-MY20; ide-cel; badanie *KarMMa* (Delforge 2022).

Oceniany parametr ¹	Zmiana wyniku do dnia otrzymania wlewu ide-cel względem wartości wyjściowej, N=114			Zmiana po 12 miesiącach od dnia wlewu ide-cel, N=54		
	Poprawa	Brak zmiany	Pogorszenie	Poprawa	Brak zmiany	Pogorszenie
EORTC QLQ-C30						
Zmęczenie	25%	29%	46%	61%	24%	15%

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Oceniany parametr ¹	Zmiana wyniku do dnia otrzymania wlewu ide-cel względem wartości wyjściowej, N=114			Zmiana po 12 miesiącach od dnia wlewu ide-cel, N=54		
	Poprawa	Brak zmiany	Pogorszenie	Poprawa	Brak zmiany	Pogorszenie
Ból	35%	44%	21%	61%	26%	13%
Funkcjonowanie fizyczne	37%	28%	35%	67%	22%	11%
Funkcjonowanie poznawcze	20%	56%	24%	37%	50%	13%
Ogólny stan zdrowia/jakość życia	20%	34%	46%	74%	7%	19%
QLQ-MY20						
Objawy chorobowe	14%	65%	21%	50%	39%	11%
Skutki uboczne leczenia	13%	63%	24%	43%	50%	7%

1 dane dla parametrów uwzględnionych w analizach podstawowych. Dodatkowo, w załączniku do publikacji dostępne są dane dla dłuższych okresów obserwacji, uwzględniających mniejszą liczebność pacjentów: zmęczenie: M15 (n=15): poprawa: 53,3%, brak zmiany: 33,3%, pogorszenie: 13,3%; M18 (n=12): poprawa: 66,7%, brak zmiany: 16,7%, pogorszenie: 16,7%; PD (n=24): poprawa: 58,3%, brak zmiany: 12,5%, pogorszenie: 29,2%; ból: M15 (n=15): poprawa: 53,3%, brak zmiany: 40,0%, pogorszenie: 6,7%; M18 (n=12): poprawa: 58,3%, brak zmiany: 25,0%, pogorszenie: 16,7%; PD (n=24): poprawa: 45,8%, brak zmiany: 29,2%, pogorszenie: 25,0%; funkcjonowanie fizyczne: M15 (n=15): poprawa: 46,7%, brak zmiany: 26,7%, pogorszenie: 26,7%; M18 (n=12): poprawa: 66,7%, brak zmiany: 33,3%, pogorszenie: 0,0%; PD (n=24): poprawa: 50,0%, brak zmiany: 8,3%, pogorszenie: 41,7%; funkcjonowanie poznawcze: M15 (n=15): poprawa: 33,3%, brak zmiany: 40,0%, pogorszenie: 26,7%; M18 (n=12): poprawa: 33,3%, brak zmiany: 33,3%, pogorszenie: 33,3%; PD (n=24): poprawa: 29,2%, brak zmiany: 58,2%, pogorszenie: 12,2%; GHS/QoL: M15 (n=15): poprawa: 66,7%, brak zmiany: 6,7%, pogorszenie: 26,7%; M18 (n=12): poprawa: 50,0%, brak zmiany: 33,3%, pogorszenie: 16,7%; PD (n=24): poprawa: 41,7%, brak zmiany: 25,0%, pogorszenie: 33,3%; objawy chorobowe: M15 (n=15): poprawa: 53,3%, brak zmiany: 26,7%, pogorszenie: 20,0%; M18 (n=12): poprawa: 41,7%, brak zmiany: 41,7%, pogorszenie: 16,7%; PD (n=24): poprawa: 20,8%, brak zmiany: 50,0%, pogorszenie: 29,2%; skutki uboczne leczenia: M15 (n=15): poprawa: 46,7%, brak zmiany: 53,3%, pogorszenie: 0,0%; M18 (n=12): poprawa: 41,7%, brak zmiany: 41,7%, pogorszenie: 16,7%; PD (n=24): poprawa: 37,5%, brak zmiany: 50,0%, pogorszenie: 12,5%.

Spośród parametrów drugorzędowych przedstawiono dane jedynie dla EQ-5D-5L *health utility index* i EQ-5D VAS. EQ-5D-5L *health utility index*: D1 (n=114): poprawa: 31,3%, brak zmiany: 49,5%, pogorszenie: 19,1%, M12 (n=54): poprawa: 53,7%, brak zmiany: 38,9%, pogorszenie: 7,4%, M15 (n=15): poprawa: 66,7%, brak zmiany: 20,0%, pogorszenie: 13,3%, M18 (n=12): poprawa: 50,0%, brak zmiany: 25,0%, pogorszenie: 25,0%, PD (n=24): poprawa: 37,5%, brak zmiany: 37,5%, pogorszenie: 25,0%. EQ-5D VAS: D1 (n=114): poprawa: 18,3%, brak zmiany: 58,5%, pogorszenie: 25,2%, M12 (n=54): poprawa: 63,0%, brak zmiany: 27,8%, pogorszenie: 9,3%, M15 (n=15): poprawa: 66,7%, brak zmiany: 20,0%, pogorszenie: 13,3%, M18 (n=12): poprawa: 50,0%, brak zmiany: 50,0%, pogorszenie: 0,0%, PD (n=24): poprawa: 37,5%, brak zmiany: 29,2%, pogorszenie: 33,3%.

Po 12 miesiącach obserwacji, po otrzymaniu wlewu ide-cel u większości chorych odnotowano poprawę względem oceny prowadzonej w dniu wlewu ide-cel dla następujących aspektów jakości życia: zmęczenie (poprawę odnotowano u 61% pacjentów), dolegliwości bólowe (61%), funkcjonowanie fizyczne (67%), ogólny stan zdrowia (74%) i objawy chorobowe (50%). Po 12 miesiącach obserwacji, funkcjonowanie poznawcze utrzymywało się na zbliżonym poziomie u 50% pacjentów, istotną poprawę odnotowano u 37% chorych, a pogorszenie – u 13% pacjentów. W analizie skutków ubocznych leczenia poprawę zaobserwowano u 43% chorych, brak zmian – u 50%, a pogorszenie – u 7%.

W ramach analizy HRQoL oceniano również czas do uzyskania stabilnej poprawy danego aspektu jakości życia, definiowany jako istotna klinicznie poprawa w tym zakresie, utrzymująca się na co najmniej dwóch kolejnych wizytach. W kolejnej tabeli zebrano dostępne dane odnośnie czasu do stabilnej poprawy

(autorzy przedstawili wyniki dla wybranych domen kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20, uwzględnionych w analizie podstawowej

Tabela 82. Czas do uzyskania stabilnej poprawy; kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-MY20; ide-cel; badanie *KarMMa* (Delforge 2022).

Oceniany parametr	Czas do uzyskania stabilnej poprawy	
	I. pacjentów ze stabilną poprawą, n (%)	mediana (95% CI) [mies.]
EORTC QLQ-C30		
Zmęczenie	65 (52%)	4,7 (2,9; 8,4)
Ból	63 (50%)	4,0 (2,9; 12,4)
Funkcjonowanie fizyczne	64 (51%)	3,9 (2,0; NDO)
Funkcjonowanie poznawcze	40 (32%)	NO
Ogólny stan zdrowia/jakość życia	65 (52%)	4,9 (3,1; 8,9)
QLQ-MY20		
Objawy chorobowe	46 (37%)	14,6 (9,0; NDO)
Skutki uboczne leczenia	46 (37%)	18,0 (9,0; NDO)

Stabilną poprawę ogólnego stanu zdrowia odnotowano u 65 chorych (52%), wśród tych pacjentów mediana czasu do zdarzenia była równa 4,9 miesiąca. Dla pozostałych analizowanych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 czas do uzyskania stabilnej poprawy wynosił kolejno: w zakresie zmęczenia – 4,7 miesiąca, dla dolegliwości bólowych – 4,0 miesiąca, w zakresie funkcjonowania fizycznego – 3,9 miesiąca, w analizie funkcjonowania poznawczego mediana nie została osiągnięta. Ponadto, w analizie jakości życia prowadzonej w oparciu o wyniki kwestionariusza QLQ-MY20 zaobserwowano następujące wyniki: mediana czasu do uzyskania stabilnej poprawy w zakresie występowania objawów chorobowych wyniosła 14,6 miesiąca, a w odniesieniu do skutków ubocznych leczenia mediana czasu do uzyskania stabilnej poprawy była równa 18,0 miesiąca.

6.4.8 Ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel

Wszystkim uczestnikom badania *KarMMa* zaproponowano udział w nieobowiązkowych wywiadach dotyczących doświadczeń związanych z otrzymanym leczeniem. Częściowo ustrukturyzowane wywiady, trwające ≤ 1 godzinę były prowadzone przez członków zewnętrznej organizacji badawczej, niezwiązanej z personelem ośrodków leczniczych ani sponsorem badania. Wywiady prowadzono osobiście lub telefonicznie, w języku preferowanym przez pacjenta, a następnie transkrypty nagrań dźwiękowych wywiadów były analizowane przez trzech analityków. U każdego pacjenta możliwe było przeprowadzenie maksymalnie 11 wywiadów, w okresie obejmującym czas od skringingu do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel. Wyniki wywiadów przeprowadzonych przed otrzymaniem leczenia (przed i po przeprowadzeniu

procedury leukaferazy) oraz do 3 miesięcy po wlewie ide-cel przedstawiono w publikacji *Shah 2022*, a wyniki wywiadów przeprowadzonych 6, 9, 12, 18 i 24 miesięcy po wlewie ide-cel – w publikacji *Delforge 2023*.

Wywiady prowadzone przez wlewie ide-cel miały na celu zebranie informacji na temat wiedzy pacjentów o leczeniu ide-cel, zrozumienie ich oczekiwań i obaw związanych z terapią oraz poznanie wyjściowego stanu zdrowia i samopoczucia. Z kolei, w ramach wywiadów prowadzonych po otrzymaniu leczenia analizowano postrzeganie przez pacjentów negatywnych i pozytywnych aspektów związanych z zastosowaną terapią oraz ocenę zmiany samopoczucia chorych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Shah 2022*, przed przeprowadzeniem procedury leukaferazy, wywiady przeprowadzono u 47 uczestników badania. Pacjenci wskazywali, że największy wpływ na decyzję o wzięciu udziału w badaniu miała potencjalna skuteczność leczenia ide-cel. Chorzy liczyli na osiągnięcie remisji choroby, poprawę w zakresie codziennych aktywności i zmniejszenie liczby wizyt lekarskich. Jako najważniejsze obawy wymieniano niezakwalifikowanie się do badania klinicznego oraz ryzyko skutków ubocznych leczenia.

W kolejnej tabeli podsumowano, zaczerpnięte z publikacji *Shah 2022* informacje dotyczące doświadczeń pacjentów związanych z terapią ide-cel, uzyskane na podstawie wywiadów przeprowadzonych w okresie do 3 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel. W analizowanym okresie wywiady przeprowadzono u 58 chorych (45% leczonych pacjentów).

Tabela 83. Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel; badanie *KarMMa* (*Shah 2022*).

Oceniany aspekt	Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel, na podstawie nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadów
Przebieg procedury	- Przebieg procedury oceniło 39 pacjentów - Większość chorych (85%, 33/39) pozytywnie oceniła ogólny przebieg procedury (wskazywano jej wydajność i łatwość przebycia ze strony pacjenta) - Wszystkich pacjentów oceniających czas trwania procedury było usatysfakcjonowanych (n=7) 2 chorych negatywnie oceniło ogólny przebieg procedury (rozczarowanie z powodu konieczności założenia nowego portu naczyniowego, trudności w znalezieniu odpowiedniej żyły do wkłucia przez pielęgniarkę przeprowadzającą procedurę i/lub dyskomfort spowodowany procedurą)
Zdarzenia niepożądane, po otrzymaniu leczenia ¹	- Większość pacjentów (78%, 45/58) raportowała występowanie ≥ 1 zdarzenia niepożądanego - Do najczęstszych zdarzeń raportowanych przez pacjentów należały: gorączka (55%, 32/58, gorączka ustępująca w ciągu kilku dni, do tygodnia), zmęczenie (22%, 13/58). 9/58 pacjentów (16%) raportowała wystąpienie zespołu uwalniania cytokin, który ustąpił w ciągu 1 tygodnia 8/58 (14%) raportowała występowanie objawów neurologicznych, trwających do kilku dni

Oceniany aspekt	Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel, na podstawie nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadów
	2 pacjentów raportowało występowanie dreszczy - Większość pytaných pacjentów (11/30, 37%) raportowała pozytywne wrażenia związane z 15-dniowym okresem obserwacji, następującym bezpośrednio po wlewie ide-cel, prowadzonym w warunkach szpitalnych (pozytywnie oceniano leczenie i opiekę personelu szpitala) 18/30 (60%) pacjentów raportowało negatywne wrażenia związane z pobytem szpitalnym (wskazywano uczucie izolacji i konieczności przebywania z daleka od rodziny)
Stan zdrowia i samopoczucie	- Po 3 miesiącach obserwacji, 24/39 pacjentów raportowało poprawę w zakresie zdrowia fizycznego, 24/39 – poprawę funkcjonowania fizycznego, 21/39 – poprawę w zakresie perspektyw na przyszłość - Po 3 miesiącach obserwacji, 8/39 pacjentów raportowało pogorszenie zdrowia fizycznego/występowania objawów, a 4/39 – pogorszenie perspektyw na przyszłość, żaden pacjent nie zgłaszał pogorszenia funkcjonowania fizycznego - Samopoczucie emocjonalne poprawiło się u 26/58 pacjentów (pogorszenie odnotowano u 12/58 chorych), życie społeczne i odpoczynek – u 24/58 chorych (pogorszenie u 9/58 chorych). 31/58 było na emeryturze lub nie wykonywało pracy zarobkowej, u pozostałych odnotowano poprawę (14%), brak zmiany (9%), lub pogorszenie (5%) w zakresie życia zawodowego. 58% chorych raportowało brak zmiany statusu finansowego względem stanu wyjściowego
	51/58 pacjentów (88%) wskazało co najmniej jedną zaletę leczenia ide-cel względem innych terapii. <u>Skuteczność</u> 2/3 pacjentów raportowało poprawę wyników leczenia (64%, 37/58), - U 27 chorych obserwowano rzeczywistą poprawę skuteczności terapii, potwierdzoną przez personel leczący. 18/27 pacjentów raportowało osiągnięcie remisji choroby, 12/27 – ogólne wskaźniki poprawy klinicznej, 6/27 – poprawię stanu zdrowia i samopoczucia, 4/27 – szybkość efektów leczenia 26 chorych wskazywało na hipotetyczną poprawę wyników leczenia, pacjenci spodziewali się remisji choroby (n=17, wyleczenia (n=9), poprawy stanu zdrowia i samopoczucia (n=9)
Podsumowanie zalet leczenia ide-cel	<u>Brak konieczności leczenia podtrzymującego</u> 31/58 pacjentów (53%) wskazywało brak konieczności leczenia podtrzymującego jako istotną korzyść terapii ide-cel - Pacjenci zwracali uwagę na rzadsze wizyty w ośrodku medycznym (n=12), uniknięcie skutków ubocznych kolejnego leczenia (n=10) i możliwość tworzenia dalszych planów (n=4) <u>Mechanizm działania:</u> 12/58 chorych raportowało mechanizm ide-cel jako korzyść terapii. Pacjenci wskazywali, że leczenie ide-cel to terapia zindywidualizowana (n=5) i nowoczesna (n=4), zwracali uwagę na sposób działania leku (n=5) <u>Brak/niewielkie skutki uboczne leczenia:</u> 11/58 (19%) pacjentów wskazało „brak istotnych skutków ubocznych leczenia” jako zaletę ide-cel
	44/58 pacjentów (76%) wskazało co najmniej jedną zaletę leczenia ide-cel względem innych terapii. <u>Odpowiedź na leczenie</u> 36 pacjentów jako wadę wskazywało niewystarczającą odpowiedź na leczenie, u 9 chorych było to potwierdzone przez personel leczący: niewystarczająca odpowiedź (n=5), nietrwała odpowiedź na leczenie (n=2), brak odpowiedzi (n=2) 33 chorych raportowało obawy związane z niepewnością, związane z odpowiedzią na leczenie: niepewność dotycząca czasu trwania odpowiedzi (n=24), niepewność związana z uzyskaniem jakiegokolwiek odpowiedzi (n=10), potencjalna konieczność zastosowania kolejnego leczenia (n=9) <u>Obawy występujące po wlewie ide-cel</u>
Podsumowanie wad leczenia ide-cel	

Oceniany aspekt	Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel, na podstawie nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadów
	26/44 pacjentów (59%) raportowało obawy występujące po wlewie ide-cel, utrzymujące się do czasu prowadzenia wywiadu, 19 pacjentów raportowała, potwierdzone przez personel leczący: zdarzenia niepożądane (n=16), konieczność zmiany stylu życia, z powodu upośledzenia czynności układu odpornościowego (n=5), czas powrotu do zdrowia (n=5), a 12 chorych obawiało się nieznanych, przyszłych skutków ubocznych <u>Przebieg leczenia i udział w badaniu klinicznym</u> 23 pacjentów raportowało wady związane z przebiegiem leczenia i udziałem w badaniu klinicznym, wskazywano: czas trwania okresu obserwacji i częstość wykonywania badań (n=18), trudności z rekrutacją do badania (n=4), czas trwania hospitalizacji (n=3), opóźnienie pomiędzy kolejnymi procedurami (n=3) <u>Spodziewane koszty leczenia:</u> 3 pacjentów wskazywało obawy związane ze zbyt wysokimi kosztami leczenia, powodującymi, że leczenie nie byłoby dostępne dla pacjentów

1 raportowane osobno od oceny zdarzeń niepożądanych prowadzonej w ramach analizy bezpieczeństwa.

Spośród 58 pacjentów uwzględnionych w analizie, 51 osób (88%) wskazało co najmniej jedną zaletę terapii ide-cel. Najczęściej zwracano uwagę na jego skuteczność (37, 64%) oraz brak konieczności stosowania leczenia podtrzymującego (31, 53%), pozwalający na rzadsze wizyty w ośrodku medycznym, uniknięcie skutków ubocznych kolejnych terapii i możliwość tworzenia dalszych planów życiowych. Ponadto jako korzyści ide-cel pacjenci wskazywali nowoczesny, zindywidualizowany mechanizm działania terapii (12, 21%) oraz niewielkie nasilenie skutków ubocznych leczenia (11, 19%).

Negatywne aspekty związane z leczeniem ide-cel raportowało 44 spośród 58 analizowanych pacjentów (76%). 36 chorych jako wadę ide-cel wskazało niewystarczającą odpowiedź na leczenie, przy czym w 9 przypadkach było to potwierdzone przez personel leczący (u tych chorych odnotowano niewystarczającą lub nietrwałą odpowiedź, lub brak odpowiedzi). Pozostali chorzy zwracali uwagę na obawy związane z niepewnością dotyczącą uzyskania odpowiedzi na leczenie i jej czasu trwania oraz z potencjalną koniecznością zastosowania kolejnego leczenia. Ponadto, 26/44 (59%) pacjentów raportowało obawy występujące po wlewie ide-cel (ryzyko zdarzeń niepożądanych i konieczność zmiany stylu życia, z powodu upośledzenia czynności układu odpornościowego). Jako negatywne aspekty terapii wskazywano również przebieg leczenia i obserwacji oraz udział w badaniu klinicznym oraz spodziewane wysokie koszty terapii.

W publikacji *Delforge 2023* dostępne były wyniki analizy doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-ce i zmian samopoczucia chorych, w długim okresie obserwacji. W ocenie uwzględniono 131 wywiadów, przeprowadzonych u 45 pacjentów w okresie od 6 do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel. Odnalezione informacje przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 84. Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel, w długim okresie obserwacji; badanie *KarMMa (Delforge 2023)*.

Oceniany aspekt	Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel, na podstawie nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadów, w długim okresie obserwacji
Podsumowanie zalet leczenia ide-cel	45/45 pacjentów (100%) wskazało co najmniej jedną zaletę leczenia ide-cel. Najczęściej jako korzystne aspekty terapii wskazywano: skuteczność leczenia (42/45, 93%), brak lub niewielką ilość skutków ubocznych (35/45, 78%) oraz uniknięcie konieczności stosowania innych terapii, takich jak chemioterapia (34/45, 76%). <u>Skuteczność</u> - Wśród 42 wskazujących skuteczność terapii jako zaletę ide-cel, najczęściej raportowano ogólną satysfakcję związaną z odpowiedzią na leczenie (n=34) - Pacjenci wskazywali na: trwałość odpowiedzi klinicznej (n=23), poprawę w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem (n=23), możliwość „normalnego” życia (n=19), przeżycie, wydłużenie przeżycia (n=13), szybkość odpowiedzi na leczenie (n=7) i ide-cel jako możliwość „wyleczenia” (n=3) - Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby również wskazywali na skuteczność ide-cel (n = 10) 23/45 pacjentów raportowało poprawę samopoczucia, często zwracając uwagę na poprawę w zakresie aspektów fizycznych, w tym ustąpienie dolegliwości bólowych lub zwiększenie energii <u>Niewielka ilość lub brak skutków ubocznych</u> - Niewielka ilość lub brak skutków ubocznych była drugą najczęściej wskazywaną zaletą ide-cel (35/45, 78%) - Pacjenci zwracali uwagę na minimalne lub brak skutków ubocznych w okresie 1-3 miesięcy po wlewie ide-cel (n=29), brak przewlekłe utrzymujących się zdarzeń niepożądanych (n=17), szybki powrót do zdrowia po wlewie ide-cel (n=6) <u>Uniknięcie konieczności stosowania innych terapii:</u> 34/45 (76%) pacjentów wskazało uniknięcie konieczności stosowania innych terapii jako zaletę ide-cel, najczęściej dotyczyło to chemioterapii (n=23) lub niesprecyzowanego leczenia (n=21) - Pacjenci zwracali również uwagę na uniknięcie konieczności przeszczepienia komórek krwiotwórczych (n=4), stosowania steroidów (n=7), radioterapii (n=1), immunoterapii (n=1) <u>Mechanizm działania:</u> 8/45 chorych raportowało mechanizm ide-cel jako korzyść terapii. Pacjenci wskazywali, że ide-cel to leczenie celowane (n=4), wykorzystujące komórki własne pacjenta (n=2), o zdolnościach regeneracyjnych (n=1). <u>Jednorazowe leczenie:</u> 21/45 pacjentów wskazywało, że korzyść terapii ide-cel stanowiło jednorazowe wykonanie procedury <u>Aspekty związane z badaniem klinicznym</u> 29/45 pacjentów raportowało korzystne aspekty związane z badaniem klinicznym, w tym: jakość hospitalizacji po otrzymaniu wlewu (n=21), łatwość administracji leku (n=9), zmniejszenie częstości wizyt w ośrodku leczniczym (n=4), częstość badań w okresie obserwacji (n=2), koszty leczenia (n=2)
Podsumowanie wad leczenia ide-cel	41/45 pacjentów (91%) wskazało co najmniej jedną wadę leczenia ide-cel względem innych terapii. Najczęściej jako negatywne aspekty terapii wskazywano: zdarzenia niepożądane występujące 1-3 miesiące po wlewie ide-cel (27/45, 60%), brak skuteczności terapii (23/45, 51%) oraz przewlekłe utrzymujące się skutki uboczne, obecne po 6 miesiącach (18/45, 40%). Pacjenci wskazywali również na negatywne aspekty związane z badaniem klinicznym (31/34, 69%), przede wszystkim przebieg obserwacji po otrzymaniu leczenia (24/45, 53%). <u>Zdarzenia niepożądane występujące 1-3 miesiące po wlewie ide-cel</u> 27 pacjentów jako wadę ide-cel wskazywało zdarzenia niepożądane występujące 1-3 miesiące po wlewie ide-cel, 10 chorych raportowało zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu

Oceniany aspekt	Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel, na podstawie nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadów, w długim okresie obserwacji
	nasilenia, 19 chorych – poważne zdarzenia, a 6 chorych nie sprecyzowało stopnia nasilenia obserwowanych zdarzeń niepożądanych - Raportowano również: powolny powrót do zdrowia (n=7) oraz toksyczność leczenia (n=1) <u>Przewlekłe utrzymujące się zdarzenia niepożądane</u> 18 pacjentów raportowało zdarzenia niepożądane utrzymujące się w okresie 6-24 miesięcy po wlewie ide-cel, najczęściej wskazywano na osłabienie układu odpornościowego <u>Skuteczność</u> 23 pacjentów wskazywało na brak skuteczności leczenia, raportowano: krótki czas odpowiedzi na leczenie i nawrót choroby (n=16), niewystarczającą lub brak odpowiedzi na leczenie (n=7), brak skuteczności drugiego wlewu ide-cel (n=5) <u>Obciążenia i obawy związane z badaniem klinicznym:</u> 31 pacjentów raportowało występowanie obciążeń i obaw związanych z badaniem klinicznym: przebieg procesu obserwacji (n=24), podróż do ośrodka leczniczego (n=6), obciążenie finansowe związane z udziałem w badaniu klinicznym (n=5), brak informacji na temat efektów leczenia innych chorych (n=5), występowanie skutków ubocznych chemioterapii limfodeplecyjnej (n=5), zbyt długi czas oczekiwania na wlew ide-cel (n=3), przebieg procedury podania leku (n=3), ogólne problemy związane z komunikacją i koordynacją w badaniu (n=2), konieczność poświęcenia znacznej ilości czasu na udział w badaniu (n=2), zbyt długi czas oczekiwania na wyniki (n=2)
	<u>Zdrowie fizyczne (n=45):</u> - Po 6 miesiącach (n=36): 72% – poprawa względem poprzedniej oceny, 8% – względnie dobry stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny (bez pogorszenia), 6% – zły stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny, 14% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; - Po 9-12 miesiącach (n=36): 31% – poprawa względem poprzedniej oceny, 44% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 25% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; - Po 18-24 miesiącach (n=27): 15% – poprawa względem poprzedniej oceny, 37% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 48% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; <u>Funkcjonowanie (n=45):</u> - Po 6 miesiącach (n=36): 47% – poprawa względem poprzedniej oceny, 22% – względnie dobry stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny (bez pogorszenia), 17% – zły stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny, 6% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 8% – nieznane; - Po 9-12 miesiącach (n=36): 22% – poprawa względem poprzedniej oceny, 44% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 25% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 8% – nieznane; - Po 18-24 miesiącach (n=27): 11% – poprawa względem poprzedniej oceny, 56% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 26% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 7% – nieznane; <u>Dobrostan emocjonalny (n=45):</u> - Po 6 miesiącach (n=36): 36% – poprawa względem poprzedniej oceny, 33% – względnie dobry stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny (bez pogorszenia), 14% – zły stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny, 6% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 11% – nieznane; - Po 9-12 miesiącach (n=36): 14% – poprawa względem poprzedniej oceny, 3% – względnie dobry stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny (bez pogorszenia), 6% – zły stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny, 64% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 14% – pogorszenie względem poprzedniej oceny;
Długoterminowe zmiany stanu zdrowia i samopoczucia	

Oceniany aspekt	Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel, na podstawie nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadów, w długim okresie obserwacji
	- Po 18-24 miesiącach (n=27): 15% – poprawa względem poprzedniej oceny, 56% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 22% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 7% – nieznanie; <u>Życie społeczne (n=45):</u> - Po 6 miesiącach (n=36): 33% – poprawa względem poprzedniej oceny, 39% – względnie dobry stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny (bez pogorszenia), 19% – zły stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny, 8% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; - Po 9-12 miesiącach (n=35): 17% – poprawa względem poprzedniej oceny, 3% – zły stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny, 60% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 17% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 3% – nieznanie; - Po 18-24 miesiącach (n=27): 7% – poprawa względem poprzedniej oceny, 63% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 22% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 8% – nieznanie; <u>Perspektywy na przyszłość (n=45):</u> - Po 6 miesiącach (n=36): 42% – poprawa względem poprzedniej oceny, 31% – względnie dobry stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny (bez pogorszenia), 8% – zły stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny, 6% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 14% – nieznanie; - Po 9-12 miesiącach (n=36): 25% – poprawa względem poprzedniej oceny, 3% – względnie dobry stan zdrowia utrzymujący się od momentu wyjściowej oceny (bez pogorszenia), 50% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 8% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 14% – nieznanie; - Po 18-24 miesiącach (n=27): 7% – poprawa względem poprzedniej oceny, 59% – stan stabilny, utrzymujący się względem poprzedniej oceny; 26% – pogorszenie względem poprzedniej oceny; 7% – nieznanie.
Decyzja dotycząca udziału w badaniu	- Większość pacjentów wskazywało, że ponownie podjęliby decyzję o udziale w badaniu klinicznym i otrzymaniu leczenia ide-cel, po 6 miesiącach takiej odpowiedzi udzieliło 33/36 chorych (92%), po 9 miesiącach – 28/32 (88%), po 12 miesiącach – 18/23 (78%), po 18 miesiącach – 18/21 (86%), po 24 miesiącach – 18/19 (95%). Jeden pacjent podał, że kolejny raz nie podjąłby takiej decyzji, ze względu na krótki okres remisji po terapii ide-cel. - Większość pacjentów poleciłoby leczenie ide-cel znajomemu: po 6 miesiącach 29/36 pacjentów (81%), po 9 miesiącach – 27/32 (84%), po 12 miesiącach – 15/23 (65%), po 18 miesiącach – 17/21 (81%), po 24 miesiącach – 16/19 (84%)

Wśród 45 pacjentów uwzględnionych w analizie, wszyscy chorzy wskazali co najmniej jedną zaletę leczenia ide-cel. Najczęściej jako korzystne aspekty terapii raportowano: skuteczność leczenia (42, 93%), brak lub niewielką ilość skutków ubocznych (35, 78%) oraz uniknięcie konieczności stosowania innych terapii, w tym chemioterapii (34, 76%). Ponadto, zwracano uwagę na celowany mechanizm działania i wykorzystanie własnych komórek własnych pacjenta, konieczność jednorazowego wykonania procedury oraz pewne aspekty związane z badaniem klinicznym (w tym zmniejszenie częstości wizyt w ośrodku leczniczym).

Z kolei, 41 chorych raportowało co najmniej jedną wadę leczenia ide-cel. Najczęściej jako negatywne aspekty terapii wskazywano: zdarzenia niepożądane występujące po wlewie ide-cel, przy czym 27 chorych (60%) zwróciło uwagę na skutki uboczne leczenia występujące w ciągu 3 miesięcy po wlewie ide-

cel, a 18 chorych (40%) raportowało zdarzenia utrzymujące się po upływie 6 miesięcy, najczęściej osłabienie układu odpornościowego. Ponadto jako negatywne aspekty związane z terapią ide-cel pacjenci wskazywali brak skuteczności terapii (23, 51%) oraz obciążenia i obawy związane z badaniem klinicznym (31, 69%), przede wszystkim przebieg obserwacji po otrzymaniu leczenia.

Większość pacjentów wskazywało, że ponownie podjęliby decyzję o udziale w badaniu klinicznym i otrzymaniu leczenia ide-cel, po 6 miesiącach takiej odpowiedzi udzieliło 33/36 chorych (92%), a po 24 miesiącach – 18/19 (95%). Jeden pacjent podał, że kolejny raz nie podjąłby takiej decyzji, ze względu na krótki okres remisji po terapii.

W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę pozytywnych i negatywnych aspektów leczenia ide-cel, prowadzoną przez pacjentów uwzględnionych w analizie.

Tabela 85. Porównanie pozytywnych i negatywnych aspektów leczenia ide-cel; badanie *KarMMa* (*Shah 2022, Delforge 2023*).

Odpowiedź udzielona przez pacjentów	Czas prowadzenia wywiadu							
	Po 1 mies. (<i>Shah 2022</i>) N=39	Po 2 mies. (<i>Shah 2022</i>) N=44	Po 3 mies. (<i>Shah 2022</i>) N=39	Po 6 mies. (<i>Delforge 2023</i>) N=36	Po 9 mies. (<i>Delforge 2023</i>) N=32	Po 12 mies. (<i>Delforge 2023</i>) N=23	Po 18 mies. (<i>Delforge 2023</i>) N=21	Po 24 mies. (<i>Delforge 2023</i>) N=19
Pozytywne aspekty leczenia ide-cel przeważają nad aspektami negatywnymi (ogółem)	27 (69%)	31 (71%)	26 (67%)	26* (72,2%*)	22* (68,8%*)	14* (60,9%*)	14* (66,7%*)	15* (78,9%*)
– Znacząco	15 (39%)	21 (48%)	22 (56%)	16 (44,4%*)	17 (53,1%*)	10 (43,5%*)	9 (42,9%*)	13 (68,4%*)
– Trochę	1 (3%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2,8%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (14,3%*)	0 (0,0%)
– Nie sprecyzowano ¹	11 (28%)	9 (21%)	4 (10%)	9 (25,0%*)	5 (15,6%*)	4 (17,4%*)	2 (9,5%*)	2 (10,5%*)
Pozytywne i negatywne aspekty leczenia ide-cel równoważą się	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	1 (2,8%*)	1 (3,1%*)	1 (4,3%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Negatywne aspekty leczenia ide-cel przeważają nad pozytywnymi	1 (3%)	6 (14%)	1 (3%)	0 (0,0%)	1 (3,1%*)	1 (4,3%*)	2 (9,5%*)	1 (5,3%*)
Niejasne lub brak możliwości odpowiedzi	5 (13%)	2 (5%)	2 (5%)	2 (5,6%*)	0 (0,0%)	1 (4,3%*)	1 (4,8%*)	0 (0,0%)
Brak danych ²	6 (15%)	5 (11%)	8 (21%)	7 (19,4%*)	8 (25,0%*)	6 (26,1%*)	4 (19,0%*)	3 (15,8%*)

1 zaliczano tutaj przypadki, gdy pacjent odpowiedział, że pozytywne aspekty leczenia ide-cel przeważają nad negatywnymi aspektami, ale nie sprecyzował czy „znacząco”, czy „trochę”;

2 zaliczano tutaj pacjentów, u których przeprowadzono wywiad, ale pominieli to pytanie.

W każdym analizowanym punkcie czasowym (po 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 i 24 miesiącach obserwacji, po wlewie ide-cel) większość pacjentów uwzględnionych w analizie oceniła, że pozytywne aspekty terapii ide-cel przeważają nad negatywnymi, odsetek chorych wskazujących taką odpowiedź wynosił od 60,9% w analizie prowadzonej po 12 miesiącach po wlewie ide-cel do 78,9% po 24 miesiącach. Z kolei, od kilku do kilkunastu procent chorych wskazywało, że wady terapii ide-cel przeważają nad zaletami.

W kolejnej tabeli podsumowano aspekty wskazywane przez pacjentów jako zalety i wady ide-cel w porównaniu do innych wybranych terapii.

Tabela 86. Zalety i wady leczenia ide-cel w porównaniu do innych terapii, wskazywane przez pacjentów w nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadach (*Shah 2022, Delforge 2023*).

Oceniany parametr	Ocena prowadzona 1-3 miesiące po wlewie ide-cel (<i>Shah 2022</i>)			Ocena prowadzona w wydłużonym okresie obserwacji, po 6-24 miesiącach (<i>Delforge 2023</i>)			
	ide-cel vs przeszczepienie komórek krwiotwórczych	ide-cel vs chemioterapia	Ide-cel vs inne terapie	ide-cel vs chemioterapia	ide-cel vs inne terapie	Ide-cel vs steroidy	Ide-cel vs przeszczepienie komórek krwiotwórczych
Liczba pacjentów oceniających dane porównanie	N=40	N=25	N=39	N=30	N=35	N=10	N=24
ide-cel oceniano jako podobne do porównywanego leczenia	20 (50%)	3 (12%)	3 (8%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Aspekty wskazywane jako zalety leczenia ide-cel	Profil zdarzeń niepożądanych: 20 (50%)	Profil zdarzeń niepożądanych: 17 (68%)	Profil zdarzeń niepożądanych: 18 (46%)	Korzystne aspekty ide-cel – ogółem: 28 (93,3%*)	Korzystne aspekty ide-cel – ogółem: 32 (91,4%*)	Korzystne aspekty ide-cel – ogółem: 9 (90,0%*)	Korzystne aspekty ide-cel – ogółem: 22 (91,7%*)
	Skuteczność: 7 (18%)	Skuteczność: 13 (52%)	Skuteczność: 25 (64%)	Skuteczność: 19 (63,3%*)	Skuteczność: 26 (74,3%*)	Skuteczność: 5 (50,0%*)	Skuteczność: 13 (54,2%*)
	Czas powrotu do zdrowia po procedurze: 8 (20%)	Czas powrotu do zdrowia po procedurze: 2 (8%)	Czas powrotu do zdrowia po procedurze: 7 (18%)	Profil działań niepożądanych: 15 (50,0%*)	Profil działań niepożądanych: 21 (60,0%*)	Profil działań niepożądanych: 2 (20,0%*)	Profil działań niepożądanych: 11 (45,8%*)
	Obserwacja po leczeniu (wizyty lekarskie, badania): 0 (0%)	Obserwacja po leczeniu (wizyty lekarskie, badania): 0 (0%)	Obserwacja po leczeniu (wizyty lekarskie, badania): 4 (10%)	Uniknięcie konieczności stosowania innych terapii: 20 (66,7%*)	Uniknięcie konieczności stosowania innych terapii: 16 (45,7%*)	Uniknięcie konieczności stosowania innych terapii: 7 (70,0%*)	Uniknięcie konieczności stosowania innych terapii: 5 (20,8%*)
	Przebieg procedury ¹ : 3 (8%)	Przebieg procedury ¹ : 5 (20%)	Przebieg procedury ¹ : 2 (5%)	Jednorazowe leczenie: 5 (16,7%*)	Jednorazowe leczenie: 11 (31,4%*)	Jednorazowe leczenie: -	Jednorazowe leczenie: 2 (8,3%*)
	Koszty leczenia: 1 (3%)	Koszty leczenia: 3 (12%)	Koszty leczenia: 1 (3%)	Mechanizm działania: 2 (6,7%*)	Mechanizm działania: 3 (8,6%*)	Mechanizm działania: -	Mechanizm działania: -
				Aspekty związane z badaniem klinicznym: 2 (6,7%*)	Aspekty związane z badaniem klinicznym: 6 (17,1%*)	Aspekty związane z badaniem klinicznym: -	Aspekty związane z badaniem klinicznym: 9 (37,5%*)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Oceniany parametr	Ocena prowadzona 1-3 miesiące po wlewie ide-cel (<i>Shah 2022</i>)			Ocena prowadzona w wydłużonym okresie obserwacji, po 6-24 miesiącach (<i>Del-forge 2023</i>)			
	ide-cel vs przeszczepienie komórek krwiotwórczych	ide-cel vs chemioterapia	Ide-cel vs inne terapie	ide-cel vs chemioterapia	ide-cel vs inne terapie	Ide-cel vs steroidy	Ide-cel vs przeszczepienie komórek krwiotwórczych
Aspekty wskazywane jako wady leczenia ide-cel	Profil zdarzeń niepożądanych: 5 (13%)	Profil zdarzeń niepożądanych: 5 (20%)	Profil zdarzeń niepożądanych: 6 (15%)	Negatywne aspekty ide-cel – ogółem: 6 (20,0%*)	Negatywne aspekty ide-cel – ogółem: 15 (42,9%*)	Negatywne aspekty ide-cel – ogółem: 2 (20,0%*)	Negatywne aspekty ide-cel – ogółem: 11 (45,8%*)
	Czas powrotu do zdrowia po procedurze: 2 (5%)	Czas powrotu do zdrowia po procedurze: 2 (8%)	Czas powrotu do zdrowia po procedurze: 7 (18%)	Skuteczność: 2 (6,7%*)	Skuteczność: 3 (8,6%*)	Skuteczność:-	Skuteczność: 3 (12,5%*)
	Przebieg procedury ¹ : 2 (5%)	Przebieg procedury ¹ : 0 (0%)	Przebieg procedury ¹ : 4 (10%)	Profil działań niepożądanych występujących po wlewie: 4 (13,3%*)	Profil działań niepożądanych występujących po wlewie: 9 (25,7%*)	Profil działań niepożądanych występujących po wlewie: 1 (10,0%*)	Profil działań niepożądanych występujących po wlewie: 6 (25,0%*)
	Obserwacja po leczeniu (wizyty lekarskie, badania): 0 (0%)	Obserwacja po leczeniu (wizyty lekarskie, badania): 0 (0%)	Obserwacja po leczeniu (wizyty lekarskie, badania): 4 (10%)	Przewlekłe utrzymujące się skutki uboczne: 1 (3,3%*)	Przewlekłe utrzymujące się skutki uboczne: 2 (5,7%*)	Przewlekłe utrzymujące się skutki uboczne:-	Przewlekłe utrzymujące się skutki uboczne: 2 (8,3%*)
	Skuteczność: 0 (0%)	Skuteczność: 0 (0%)	Skuteczność: 1 (3%)	Aspekty związane z badaniem klinicznym: 1 (3,3%*)	Aspekty związane z badaniem klinicznym: 9 (25,7%*)	Aspekty związane z badaniem klinicznym: 1 (10,0%*)	Aspekty związane z badaniem klinicznym: 4 (16,7%*)

1 w ocenie uwzględniono następujące aspekty: przebieg podania leku, czas trwania procedury, wymagane przygotowanie, doświadczenie pobytu w szpitalu.

W analizie prowadzonej do 3 miesięcy po wlewie ide-cel, oceniano następujące porównania: ide-cel vs przeszczepienie komórek krwiotwórczych, ide-cel vs chemioterapia oraz ide-cel vs inne terapie. Wśród 40 pacjentów oceniających negatywne i pozytywne aspekty ide-cel względem przeszczepienia komórek krwiotwórczych, połowa zapytanych osób oceniła je jako porównywalne dla obu terapii. Jako zalety ide-cel wymieniano najczęściej profil zdarzeń niepożądanych (20, 50%), skuteczność (7, 18%) i czas powrotu do zdrowia po wlewie (8, 20%). Bezpieczeństwo terapii ide-cel negatywnie oceniło 5 osób (13%), a czas powrotu do zdrowia – 2 osoby. Żaden pacjent nie wskazał skuteczności terapii ide-cel jako gorszej w porównaniu do transplantacji komórek krwiotwórczych. Przy porównaniu ide-cel z chemioterapią, jedynie 3 spośród 25 pacjentów uwzględnionych w analizie uznało obie terapie za równoważne. Większość pacjentów wskazywała co najmniej jedną zaletę ide-cel względem chemioterapii, w tym: profil zdarzeń niepożądanych (17, 68%), skuteczność (13, 52%), czas powrotu do zdrowia (2, 8%), przebieg procedury (5, 20%) i koszty leczenia (3, 12%). Wśród negatywnych aspektów terapii ide-cel 5 osób wskazało niekorzystny profil bezpieczeństwa, a 2 chorych – czas powrotu do zdrowia po procedurze. Żaden chory nie uznał przebiegu procedury, obserwacji po leczeniu ani skuteczności za wady terapii ide-cel w porównaniu do chemioterapii.

W analizie uwzględniającej wydłużony okres obserwacji (do 24 miesięcy po wlewie ide-cel) analizowano następujące porównania: ide-cel vs chemioterapia, ide-cel vs inne terapie, ide-cel vs steroidy oraz ide-cel vs przeszczepienie komórek krwiotwórczych. W każdym z analizowanych porównań co najmniej jeden korzystny aspekt terapii ide-cel wskazało ponad 90% pacjentów uwzględnionych w odpowiedniej analizie. Najczęściej jako zalety ide-cel wymieniano wysoką skuteczność terapii, uniknięcie konieczności stosowania kolejnych terapii i korzystny profil bezpieczeństwa. Negatywne aspekty terapii ide-cel wskazywało 20% chorych przy porównaniu ide-cel z chemioterapią lub steroidami oraz ponad 40% przy porównaniu ide-cel z innymi terapiami lub z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Jako wady ide-cel w porównaniu do innych terapii najczęściej wymieniano zdarzenia niepożądane występujące po wlewie i aspekty związane z badaniem klinicznym.

W publikacji *Delforge 2023* podano również informacje na temat czterech charakterystycznych przebiegów klinicznych, zidentyfikowanych dla chorych leczonych ide-cel (dane dostępne dla 35/45 pacjentów) – dane zebrano w kolejnej tabeli. Ze względu na ich różnorodność nie raportowano danych dla ścieżek zidentyfikowanych dla ≤ 3 pacjentów.

Tabela 87. Przebieg kliniczny, po leczeniu ide-cel (Delforge 2023).

Przebieg kliniczny, po leczeniu ide-cel	N	Charakterystyka
Dobre zdrowie fizyczne, korzyść w zakresie funkcjonowania i remisja utrzymująca się poniżej 2 lat	15	- Najczęściej występująca ścieżka (15/45, 35%) - Obejmuje pacjentów w dobrym zdrowiu fizycznym, z korzyścią w zakresie funkcjonowania i remisją utrzymującą się poniżej 2 lat - Nawrót choroby występował najczęściej (7/15) 7-12 mies. po infuzji ide-cel - Pacjenci raportowali najczęściej zwiększenie energii, zmniejszenie zmęczenia umożliwiające udział w życiu społecznym i większej liczbie aktywności - Dla niektórych z nich możliwość powrotu do aktywności, w których udział uniemożliwił szpiczak plazmocytowy, decydował o korzyści z leczenia, pomimo wystąpienia nawrotu choroby
Dobrostan emocjonalny i korzyść w zakresie perspektyw na przyszłość, remisja utrzymująca się poniżej 2 lat	7	- U 4 chorych nawrót choroby wystąpił 7-12 mies. po infuzji ide-cel, u pozostałych po 6 mies. (n=1, po 13-18 mies. (n=1) lub po 19-23 mies. (n=1) - Pomimo rozbieżności w przebiegu klinicznym, wspólnym wyznacznikiem tych chorych był wzrost pewności siebie, pozwalający na tworzenie planów na przyszłość i bardziej pozytywny stan emocjonalny, pomimo pogorszenia fizycznego stanu zdrowia i/lub funkcjonowania - Pacjenci zwracali uwagę na istotną poprawę stanu emocjonalnego, pomimo wyzwań
Liczne korzyści, najdłuższa remisja choroby	6	- U pacjentów obserwowano liczne korzyści, w tym zmniejszenie nasilenia objawów, wpływające korzystnie na funkcjonowanie fizyczne - Większość chorych była ostrożnymi optymistami, raportowano nadzieję i radość z powodu poprawy, a jednocześnie niepokój z powodu potencjalnego nawrotu choroby, a także poprawę funkcjonowania emocjonalnego i perspektyw na przyszłość
Brak korzyści, najkrótszy okres remisji	7	- U tych pacjentów nie zaobserwowano korzyści leczenia - U 3 chorych odnotowano pogorszenie nasilenia objawów i funkcjonowania, u 5 pacjentów – nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy, 2 pacjentów otrzymało ponowne leczenie ide-cel, bez korzyści, 4 chorych otrzymało inne leczenie - Pomimo nawrotu choroby, 3 pacjentów raportowało akceptację życia z chorobą

6.5 Bezpieczeństwo

Zgodnie z protokołem badania *KarMMa*, w okresie do 6 miesięcy po wlewie ide-cel zbierano dane dotyczące wszystkich występujących zdarzeń niepożądanych. Następnie, od 7. miesiąca obserwacji do ukończenia udziału pacjenta w badaniu wymagano raportowani: wszystkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, SAEs oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*).

Populację uwzględnioną w analizie bezpieczeństwa stanowili wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie ide-cel (128 chorych). Dane dotyczące bezpieczeństwa ide-cel odnaleziono w publikacji *Munshi 2021* (mediana obserwacji równa 13,3 miesiąca, DCO: 14.01.2020) oraz w doniesieniach konferencyjnych *Anderson 2021* (mediana obserwacji, 15,4 miesiąca, DCO: 07.04.2020) i *Anderson 2021a* (mediana obserwacji 24,8 miesiąca, DCO: 21.12.2020). Najbardziej szczegółowe dane były dostępne w publikacji pełnotekstowej *Munshi 2021*, wyniki dla dłuższych okresów obserwacji, przedstawiono w wymienionych doniesieniach konferencyjnych w ograniczonym zakresie. Z tego względu poniżej zaprezentowano dane dot. bezpieczeństwa dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji.

6.5.1 Najczęstsze TEAEs

W poniższej tabeli przedstawiono najczęstsze zdarzenia niepożądane, występujące u $\geq 15\%$ pacjentów, bez względu na stopień nasilenia oraz wyłącznie 3 lub 4 stopnia.

Tabela 88. Najczęstsze TEAEs; ide-cel; badanie *KarMMa* (*Munshi 2021*).

Zdarzenie niepożądane [^]	ide-cel, N = 128	
	bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopnia nasilenia
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (<i>Munshi 2021</i>)		
Dowolne AE	128 (100%)	127 (99%)
<u>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</u>		
Neutropenia	117 (91%)	114 (89%)
Niedokrwistość	89 (70%)	77 (60%)
Małopłytkowość	81 (63%)	67 (52%)
Leukopenia	54 (42%)	50 (39%)
Limfopenia	35 (27%)	34 (27%)
Gorączka neutropeniczna	21 (16%)	20 (16%)
<u>Zaburzenia przewodu pokarmowego</u>		
Biegunka	45 (35%)	2 (2%)
Nudności	37 (29%)	0 (0%)
Zaparcia	20 (16%)	0 (0%)
<u>Inne</u>		
Hipokaliemia	45 (35%)	3 (2%)
Zmęczenie	43 (34%)	2 (2%)
Hipofosfatemia	38 (30%)	20 (16%)
Hipokalcemia	34 (27%)	10 (8%)
Gorączka	32 (25%)	3 (2%)
Hipomagnezemia	30 (23%)	0 (0%)

Zdarzenie niepożądane [^]	ide-cel, N = 128	
	bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopnia nasilenia
Zmniejszenie apetytu	27 (21%)	1 (<1%)
Bóle głowy	27 (21%)	1 (<1%)
Hipogammaglobulinemia	27 (21%)	1 (<1%)
Kaszel	26 (20%)	0 (0%)
Hiponatremia	24 (19%)	7 (5%)
Hipoalbuminemia	22 (17%)	4 (3%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	21 (16%)	2 (2%)
Niedociśnienie	21 (16%)	1 (<1%)
Zespół uwalniania cytokin ¹	107 (84%) ²	7 (5%) ³
Neurotoksyczność ⁴	23 (18%) ⁵	4 (3%) ⁶

[^] zdarzenie niepożądane, występujące u ≥15% pacjentów.

¹ termin zbiorczy, zdarzenia oceniano zgodnie z kryteriami Lee; u jednego pacjenta stwierdzono zdarzenie 5 stopnia;

² mediana czasu do wystąpienia CRS: 1 dzień (zakres: 1-12), mediana czasu trwania CRS: 5 dni (zakres: 1-63)

³ u 5 pacjentów odnotowano CRS stopnia 3, u jednego – stopnia 4, u jednego pacjenta, który otrzymał ide-cel w dawce docelowej 300 × 10⁶ – stopnia 5

⁴ neurotoksyczność identyfikowana przez badacza, zgodnie z preferowaną terminologią;

⁵ mediana czasu do wystąpienia neurotoksyczności: 2 dni (zakres: 1-10), mediana czasu trwania: 3 dni (zakres 1-26);

⁶ u 4 pacjentów odnotowano neurotoksyczność stopnia 3, nie stwierdzono przypadków neurotoksyczności 4 lub 5 stopnia.

Dowolne zdarzenie niepożądane, bez względu na stopień nasilenia, odnotowano u wszystkich analizowanych pacjentów, a co najmniej jedno AE 3 lub 4 stopnia – u 99% chorych. Spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) najczęściej obserwowano występowanie: neutropenii (91%), niedokrwistości (70%) oraz małopłytkowości (63%). Zaburzenia przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, nudności i zaparcia odnotowano kolejno u 35%, 29% i 16% chorych. Wśród najczęściej występujących AEs (bez względu na stopień nasilenia) należy wymienić również: zespół uwalniania cytokin (84%), hipokaliemię (35%), zmęczenie (34%), hipofosfatemię (30%), hipokalcemię (27%) i gorączkę (25%). Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, zdecydowanie najczęściej obserwowano występowanie zdarzeń hematologicznych, w tym neutropenii (89%), niedokrwistości (60%) i małopłytkowości (52%). Spośród innych (nie-hematologicznych) zdarzeń niepożądanych najczęściej występowała hipofosfatemia 3-4 stopnia (16%), a pozostałe AEs odnotowano jedynie u kilku procent pacjentów.

6.5.2 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowanie (AESI)

W protokole badania *KarMMa* podano, że do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*) zaliczano: kolejne nowotwory pierwotne, zespół uwalniania cytokin, zespół aktywacji makrofagów (MAS, z ang. *Macrophage Activation Syndrome*),

zaburzenia neurologiczne, zdarzenia hematologiczne, zakażenia, choroby reumatologiczne i autoimmunologiczne oraz zaostrzenia chorób współistniejących.

W kolejnej tabeli przedstawiono następujące dane: dane dotyczące częstości występowania cytopenii i zakażeń, z podziałem na dawkę docelową ide-cel (DCO: 14.01.2020, dane zaczerpnięte z publikacji *Munshi 2021*) oraz informacje odnośnie częstości występowania AESI hematologicznych i nie-hematologicznych (DCO: 21.12.2020, dane zaczerpnięte z abstraktu konferencyjnego *Anderson 2021a*).

Tabela 89. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI); ide-cel; badanie *KarMMA* (*Munshi 2021, Anderson 2021a*).

Zdarzenie niepożądane [^]	bez względu na stopień nasilenia			3-4 stopnia nasilenia	
	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej			ide-cel, N=128	ide-cel, N=128
	150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54		
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (<i>Munshi 2021</i>)					
<u>Cytopenie</u>					
Cytopenie – ogółem	4 (100%)	67 (96%)	53 (98%)	124* (96,9%*)	bd.
Neutropenia	4 (100%)	66 (94%)	51 (94%)	bd.	bd.
Niedokrwistość	4 (100%)	51 (73%)	34 (63%)	bd.	bd.
Małopłytkowość	4 (100%)	45 (64%)	35 (65%)	bd.	bd.
Limfopenia	2 (50%)	20 (29%)	16 (30%)	bd.	bd.
Pancytopenia	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	bd.	bd.
<u>Zakażenia</u>					
Zakażenia – ogółem	3 (75%)	47 (67%)	38 (70%)	88* (68,8%*)	bd.
Zakażenia o nieustalonej etiologii	2 (50%)	35 (50%)	26 (48%)	bd.	bd.
Zakażenia wirusowe	3 (75%)	17 (24%)	15 (28%)	bd.	bd.
Zakażenia bakteryjne	0 (0%)	6 (9%)	13 (24%)	bd.	bd.
Zakażenia grzybicze	0 (0%)	6 (9%)	4 (7%)	bd.	bd.
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (<i>Anderson 2021a</i>)					
<u>Zdarzenia hematologiczne</u>					
Neutropenia	bd.	bd.	bd.	117 (91%)	114 (89%)
Niedokrwistość	bd.	bd.	bd.	90 (70%)	78 (61%)
Małopłytkowość	bd.	bd.	bd.	82 (64%)	67 (52%)
Leukopenia	bd.	bd.	bd.	54 (42%)	50 (39%)
Limfopenia	bd.	bd.	bd.	36 (28%)	35 (27%)
<u>Zdarzenia nie-hematologiczne</u>					
Zakażenia	bd.	bd.	bd.	90 (70%)	34 (27%)

Zdarzenie niepożądane [^]	bez względu na stopień nasilenia			3-4 stopnia nasilenia	
	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej			ide-cel, N=128	ide-cel, N=128
	150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54		
Kolejne nowotwory pierwotne ¹	bd.	bd.	bd.	9 (7%)	3 (2%)
HLH/MAS	bd.	bd.	bd.	4 (3%)	2 (2%)

1 odnotowano przypadki: raka podstawnomórkowego (n=5), raka odbytu (n=1), gruczolakoraka płuca (n=1), zespołu mielodysplastycznego (n=1) i raka płaskonabłonkowego skóry (n = 1). Od pierwszej daty odcięcia danych (14.01.2020) zaobserwowano wystąpienie raka podstawnomórkowego skóry (n=1) i gruczolakoraka płuca (n=1).

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 14.01.2020 dowolną cytopenię odnotowano u 124 spośród 128 analizowanych chorych (96,9%), w tym u 4 pacjentów, którym podano 150 × 10⁶ kom. CAR+ T we wlewie (100%), u 67 chorych, którym podano 300 × 10⁶ kom. CAR+ T (96%) oraz u 53 pacjentów, którym podano 450 × 10⁶ kom. CAR+ T (98%). Autorzy zwrócili uwagę na prawdopodobny, przynajmniej częściowy związek pomiędzy wcześniej stosowaną chemioterapią limfodeplecyjną a występowaniem cytopenii. Z kolei, zakażenia odnotowano u 88 osób, leczonych ide-cel, które otrzymały 150, 300 lub 450 × 10⁶ kom. CAR+ T we wlewie, a odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedną infekcję wynosił kolejno: 75% (n=3), 67% (n=47) oraz 70% (n=38) chorych. Ze względu na niewielką liczebność podgrupy pacjentów, dla których dawka docelowa wynosiła 150 × 10⁶ kom. CAR+ T możliwość wyciągania wniosków odnośnie bezpieczeństwa terapii ide-cel na podstawie wyników uzyskanych dla tej grupy chorych jest ograniczona. W pozostałych analizowanych grupach – 70 chorych, którym podano 300 × 10⁶ kom. CAR+ T we wlewie oraz 54 pacjentów, którym podano 450 × 10⁶ kom. CAR+ T, obserwowano spójne wyniki, częstość występowania neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, infekcji wirusowych, grzybiczych oraz zakażeń o nieustalonej etiologii była porównywalna w obu grupach. Jedynie zakażenia bakteryjne występowały nieco częściej wśród chorych, którym podano najwyższą dopuszczalną liczbę komórek CAR+ T w porównaniu do grupy pacjentów, którym podano 300 × 10⁶ kom. CAR+ T we wlewie – 24% vs 9%.

Dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych 21.12.2020) dostępne były dane odnośnie częstości występowania wybranych hematologicznych i nie-hematologicznych AESI. Neutropenię (bez względu na stopień nasilenia) odnotowano u 91% chorych, niedokrwistość – u 70%, a małopłytkowość – u 64% pacjentów, przy uwzględnieniu wyłącznie AEs 3/4 stopnia nasilenia było to kolejno: 89%, 61% oraz 52% chorych. Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno zakażenie dowolnego stopnia nasilenia był równy 70%, a kolejny nowotwór pierwotny oraz limfohistiocytozę hemofagocytową/zespół aktywacji makrofagów stwierdzono odpowiednio u 7% oraz 3% chorych. Odsetki

pacjentów, u których zaobserwowano występowanie odpowiednich zdarzeń 3 lub 4 stopnia były niższe i wynosiły kolejno: 27% dla zakażeń, 2% dla kolejnych nowotworów pierwotnych oraz 2% dla HLH/MAS.

Dodatkowo, dla wybranych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (zespół uwalniania cytokin, neurotoksyczność, cytopenie) dostępne były szczegółowe informacje (liczba pacjentów ze zdarzeniem, czas trwania zdarzenia i/lub stosowane leczenie) – dane przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.5.2.1 Zespół uwalniania cytokin (CRS)

W kolejnej tabeli zebrano dostępne informacje dotyczące zespołu uwalniania cytokin dla następujących dat odcięcia danych: 14.01.2020, 07.04.2020, 21.12.2020.

Tabela 90. Zespół uwalniania cytokin (CRS); ide-cel; badanie *KarMMa* (*Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a*).

Oceniany parametr		ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
			150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (<i>Munshi 2021</i>)					
Liczba pacjentów ze zdarzeniem (CRS) ¹ , n (%)	bez względu na stopień nasilenia	107 (84%)	2 (50%)	53 (76%)	52 (96%)
	1. stopnia	61 (48%)	1 (25%)	33 (47%)	27 (50%)
	2. stopnia	39 (30%)	1 (25%)	16 (23%)	22 (41%)
	3. stopnia	5 (4%)	0 (0%)	2 (3%)	3 (6%)
	4. stopnia	1 (<1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
	5. stopnia	1 (<1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (zakres) [dni]		1 (1-12)	7 (2-12)	2 (1-12)	1 (1-10)
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]		5 (1-63)	5 (3-7)	4 (2-28)	7 (1-63)
Stosowane leczenie, n (%)	Tocilizumab ²	67 (52%)	1 (25%)	30 (43%)	36 (67%)
	– 1 dawka	44 (34%)	1 (25%)	21 (30%)	22 (41%)
	– >1 dawka	23 (18%)	0 (0%)	9 (13%)	14 (26%)
	Glikokortykostero- idy	19 (15%)	0 (0%)	7 (10%)	12 (22%)
	Siltuksimab	1 (<1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
	Anakinra	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (2%)
DCO: 07.04.2020, mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (<i>Anderson 2021</i>)					
Występowanie CRS		- CRS odnotowano u 84% pacjentów. - Większość zaobserwowanych przypadków CRS to zdarzenia 1/2 stopnia nasilenia, AEs 3 stopnia odnotowano u 5 pacjentów (4%), zdarzenie 4 stopnia – u jednego chorego (pacjent otrzymał ide-cel w dawce			

Oceniany parametr	ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
docelowej 300 × 10 ⁶ kom.), zdarzenie 5 stopnia – u jednego chorego (pacjent otrzymał ide-cel w dawce docelowej 300 × 10 ⁶ kom.).				
▪ Tocilizumab zastosowano u 67 chorych z CRS.				
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (Anderson 2021a)				
Liczba pacjentów z ≥1 zdarzeniem (CRS), n (%)	107 (84%)	bd.	bd.	bd.
1/2	100 (78%)	bd.	bd.	bd.
Najwyższy stopień nasilenia CRS ¹ , n (%)	3	5 (4%)	bd.	bd.
	4	1 (< 1%)	bd.	bd.
	5	1 (< 1%)	bd.	bd.
Czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (zakres) [dni]	1 (1-12)	bd.	bd.	bd.
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]	5 (1-63)	bd.	bd.	bd.

1 nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami Lee;

2 decyzję o zastosowaniu tocilizumabu podejmował lekarz prowadzący, zgodnie z wytycznymi postępowania przedstawionymi w protokole

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 14.01.2020 odnotowano następujące wyniki: zespół uwalniania cytokin, bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 84% chorych, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 1 dzień (zakres: 1-12). Większość zaobserwowanych przypadków CRS stanowiły zdarzenia 1 lub 2 stopnia nasilenia, odsetki pacjentów, u których odnotowano CRS 3, 4 oraz 5 stopnia wynosiły kolejno: 4% (n=5), < 1% (n=1) oraz < 1% (n=1). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 5 dni (zakres: 1-63). Do terapii zastosowanych w leczeniu CRS należały: tocilizumab, glikokortykosteroidy, rzadziej siltuksimab i anakinra.

Ze względu na niewielką liczebność podgrupy pacjentów, dla których dawka docelowa wynosiła 150 × 10⁶ kom. CAR+ T możliwość wyciągania wniosków odnośnie bezpieczeństwa terapii ide-cel na podstawie wyników uzyskanych dla tej grupy chorych jest ograniczona. W pozostałych analizowanych grupach – 70 chorych, którym podano 300 × 10⁶ kom. CAR+ T we wlewie oraz 54 pacjentów, którym podano 450 × 10⁶ kom. CAR+ T, odnotowano następujące wyniki: odsetki pacjentów z CRS wyniosły kolejno 76% oraz 96%, a mediana czasu trwania zdarzenia była równa 4 dni oraz 7 dni. Za obserwowane różnice w częstości występowania CRS odpowiadały przede wszystkim zdarzenia 1 lub 2 stopnia (70% vs 91%), w obu podgrupach przypadki CRS 3-5 stopnia odnotowano u pojedynczych pacjentów.

W wydłużonym okresie obserwacji (DCO: 07.04.2020, DCO: 21.12.2020), obserwowano bardzo zbliżone wyniki.

6.5.2.2 Neurotoksyczność

Dostępne informacje dotyczące neurotoksyczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91. Neurotoksyczność; ide-cel; badanie *KarMMa* (*Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a*).

Oceniany parametr		ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
			150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (<i>Munshi 2021</i>)					
Liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%)	bez względu na stopień nasilenia	23 (18%)	0	12 (17%)	11 (20%)
	1. stopnia	12 (9%)	0	7 (10%)	5 (9%)
	2. stopnia	7 (5%)	0	4 (6%)	3 (6%)
	3. stopnia	4 (3%)	0	1 (1%)	3 (6%)
Czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (zakres) [dni]		2 (1-10)	Nie oceniano	3 (1-10)	2 (1-5)
Czas trwania ² , mediana (zakres) [dni]		3 (1-26)	Nie oceniano	3 (2-26)	5 (1-22)
Stosowane leczenie, n (%)	Glikokortykostero- idy	10 (8%)	0	2 (3%)	8 (15%)
	Tocilizumab	3 (2%)	0	0	3 (6%)
	Anakinra	1 (<1%)	0	0	1 (2%)
DCO: 07.04.2020, mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (<i>Anderson 2021</i>)					
Występowanie neurotoksyczności		- Neurotoksyczność zidentyfikowaną przez badacza raportowano dla 23 pacjentów (18%); u 4 chorych (3%) odnotowano zdarzenie 3 stopnia, nie zaobserwowano żadnego przypadku neurotoksyczności ≥4 stopnia. - Tocilizumab zastosowano u 3 chorych z neurotoksycznością.			
DCO: 21.12.2020, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6) (<i>Anderson 2021a</i>)					
Liczba pacjentów z ≥1 zdarzeniem, n (%)		23 (18%)	bd.	bd.	bd.
Najwyższy stopień nasilenia neurotoksyczności ¹ , n (%)	1	11 (9%)	bd.	bd.	bd.
	2	7 (5%)	bd.	bd.	bd.
	3	5 (4%) ³	bd.	bd.	bd.
Czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (zakres) [dni]		2 (1-10)	bd.	bd.	bd.
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]		3 (1-26)	bd.	bd.	bd.
¹ neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza, raportowane zgodnie z preferowaną terminologią, ich nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE v4.03 na podstawie najwyższego nasilenia zdarzenia odnotowanego u pacjenta;					
² jedno zdarzenie, które nie ustąpiło do daty odcięcia danych nie zostało uwzględnione w obliczeniach.					
³ jednego pacjenta uprzednio zakwalifikowanego do grupy chorych z najwyższym stopniem nasilenia 1, zmieniono przypisanie do grupy chorych ze zdarzeniami 3 stopnia, ze względu na wystąpienie encefalopatii 3 stopnia.					

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 14.01.2020, u 18% chorych odnotowano wystąpienie neurotoksyczności, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 2 dni (zakres: 1-10).

Większość zaobserwowanych przypadków neurotoksyczności stanowiły zdarzenia 1 lub 2 stopnia

nasilenia, AE 3 stopnia odnotowano u 4 chorych (3%), nie zaobserwowano żadnych zdarzeń 4 lub 5 stopnia. Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 3 dni (zakres: 1-26). W leczeniu najczęściej stosowano glikokortykosteroidy, rzadziej tocilizumab lub anakinę.

W mało licznej grupie chorych, dla których dawka docelowa wynosiła 150×10^6 kom. CAR+ T nie odnotowano żadnych przypadków neurotoksyczności. W pozostałych analizowanych grupach – chorych, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie oraz pacjentów, którym podano 450×10^6 kom. CAR+ T, odnotowano spójne wyniki: odsetki pacjentów ze zdarzeniem wynosiły kolejno 17% oraz 20%.

W wydłużonym okresie obserwacji (DCO: 07.04.2020, DCO: 21.12.2020), obserwowano bardzo zbliżone wyniki.

6.5.2.3 Cytopenie

W kolejnej tabeli zebrano dostępne informacje dotyczące cytopenii (małopłytkowość, neutropenia), odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania *KarMMA*.

Tabela 92. Cytopenie; ide-cel; badanie *KarMMA* (Munshi 2021).

Oceniany parametr	ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)				
Neutropenia				
Liczba pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4, n ¹	125 (97,7%*)	4 (100%*)	67 (95,7%*)	54 (100%*)
Liczba pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4 utrzymującą się po miesiącu, n ²	52 (40,6%*)	2 (50,0%*)	24 (34,3%*)	26 (48,1%*)
– Liczba pacjentów, u których neutropenia 3 lub 4 stopnia ustąpiła ³ , n	43 (33,6%*)	1 (25,0%*)	21 (30,0%*)	21 (38,9%*)
– Czas do ustąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia ³ , mediana (zakres) [mies.]	1,9 (1,2-5,6)	2,9 (2,9-2,9)	1,9 (1,3-5,6)	1,9 (1,2-4,0)
– Liczba pacjentów, u których neutropenia 3 lub 4 stopnia nie ustąpiła ³ , n	9 (7,0%*)	1 (25,0%*)	3 (4,3%*)	5 (9,3%*)
– Zgon, n (%)	7 (78%)	0 (0%)	3 (100%)	4 (80%)
– Utrata z obserwacji, n (%)	2 (22%)	1 (100%)	0 (0,0%)	1 (20%)
Małopłytkowość				
Liczba pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4, n ¹	83 (64,8%*)	3 (75,0%*)	43 (61,4%*)	37 (68,5%*)
Liczba pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 utrzymującą się po miesiącu, n ²	62 (48,4%*)	2 (50,0%*)	33 (47,1%*)	27 (50,0%*)

Oceniany parametr	ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
– Liczba pacjentów, u których małopłytkowość 3 lub 4 stopnia ustąpiła ⁴ , n	42 (32,8%*)	0 (0,0%)	24 (34,3%*)	18 (33,3%*)
– Czas do ustąpienia małopłytkowości 3 lub 4 stopnia, mediana (zakres) [mies.]	2,1 (1,2-13,8)	Nie dotyczy	2,4 (1,9-9,5)	2,1 (1,2-13,8)
– Liczba pacjentów, u których małopłytkowość 3 lub 4 stopnia nie ustąpiła ⁴ , n	20 (15,6%*)	2 (50,0%*)	9 (12,9%*)	9 (16,7%*)
– Zgon, n (%)	13 (65%)	1 (50%)	6 (67%)	6 (67%)
– Utrzymująca się małopłytkowość, n (%)	3 (15%)	0 (0,0%)	1 (11%)	2 (22%)
– Utrata z obserwacji, n (%)	4 (20%)	1 (50%)	2 (22%)	1 (11%)

1 dotyczy zdarzeń występujących w ciągu miesiąca od wlewu ide-cel;

2 uwzględniano ostatni pomiar pochodzący z okresu pierwszego miesiąca po wlewie ide-cel;

3 dotyczy pacjentów z neutropenią utrzymującą się po upływie miesiąca po wlewie ide-cel;

4 dotyczy pacjentów z małopłytkowością utrzymującą się po upływie miesiąca po wlewie ide-cel.

W ciągu pierwszego miesiąca po wlewie ide-cel neutropenia 3/4 stopnia wystąpiła u 97,7% chorych (n=125), jednak po upływie miesiąca obniżona liczba neutrofilów utrzymywała się już tylko u 40,6% pacjentów (n=52). Wśród 52 chorych z neutropenią utrzymującą się po upływie miesiąca od wlewu ide-cel, jej ustąpienie zaobserwowano u 43 pacjentów, a mediana czasu do wycofania zdarzenia była równa 1,9 miesiąca. Z kolei, małopłytkowość 3/4 stopnia wystąpiła u 64,8% pacjentów (n=83), a po upływie miesiąca utrzymywała się nadal u 48,4% pacjentów (n=62). Następnie, obserwowane obniżenie liczby płytek krwi ustąpiło u 42 chorych, a mediana czasu do ustąpienia małopłytkowości u tych chorych była równa 2,1 miesiąca.

6.5.3 Zgony

W kolejnej tabeli podsumowano informacje dotyczące zgonów odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania *KarMMa*, do daty odcięcia danych 14.01.2020.

Tabela 93. Zgony; ide-cel; badanie *KarMMa* (Munshi 2021).

Oceniany parametr		ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
			150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
DCO: 14.01.2020, mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2) (Munshi 2021)					
Liczba zgonów ¹ , n (%)		44 (34%)	2 (50%)	27 (39%)	15 (28%)
Główna przyczyna zgonu, n (%)	Progresja choroby	27 (21%)	2 (50%)	18 (26%)	7 (13%)
	AEs	9 (7%) ²	0 (0%)	5 (7%)	4 (7%)
	Inne przyczyny	7 (5%)	0 (0%)	3 (4%)	4 (7%)

Oceniany parametr	ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
Brak danych	1 (<1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)

- 1 dotyczy zgonów odnotowanych przez cały czas trwania badania;
- 2 u trzech pacjentów (2%) zgon wystąpił w ciągu 8 tygodni od wlewu ide-cel z powodu zdarzeń związanych z leczeniem (aspergiloza oskrzelowo-płucna, krwotok do przewodu pokarmowego i zespół uwalniania cytokin). Jeden pacjent (1%) zmarł w okresie pomiędzy 8 tygodni do 6 miesięcy po wlewie ide-cel z powodu zdarzenia związanego z leczeniem (cytomegalowirusowe zapalenie płuc). U pięciu chorych (4%) odnotowano zgon po upływie 6 miesięcy od wlewu ide-cel z powodu zdarzeń niezwiązanych z leczeniem.

Do daty odcięcia danych 14.01.2020 odnotowano 44 zgony (34%), najczęściej spowodowane progresją choroby podstawowej (27, 21%). Spośród 9 przypadków zgonów (7%) związanych z AEs, u czterech pacjentów zgon był spowodowany zdarzeniami związanymi z leczeniem, a pozostałych pięciu chorych zmarło po upływie 6 miesięcy od wlewu ide-cel z powodu zdarzeń niezwiązanych z leczeniem.

7 Badanie kliniczne I fazy CRB-401

7.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie CRB-401 (NCT02658929) to eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy 1, oceniające ide-cel (oznaczany wcześniej numerem bb2121), czyli terapię CAR-T skierowaną przeciwko antygenowi dojrzewania limfocytów B (BCMA), u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (rrMM), którzy trzymali wcześniej ≥ 3 linie terapii, w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący.

Dane do tego badania pochodzą z publikacji *Raje 2019* (główna publikacja, początkowe wyniki) i *Lin 2023* (wyniki po 18 miesiącach obserwacji).

CRB-401 było badaniem otwartym, dwuczęściowym, obejmującym etap eskalacji dawki (*dose-escalation*) i etap rozszerzenia dawki (*dose-expansion*). W części pierwszej zastosowano schemat eskalacji dawki 3 + 3 w celu ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki (MTD). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa, w tym częstość występowania zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkę (DLT, z ang. *Dose-Limiting Toxicity*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), odsetek całkowitych remisji (CR), bardzo dobre częściowe odpowiedzi (VGPR) i częściowe odpowiedzi (PR) zgodnie z kryteriami IMWG. Punkty końcowe eksploracyjne obejmowały przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), minimalną chorobę resztkową (MRD) oraz ocenę kinetyki komórek ide-cel i poziomu rozpuszczalnego BCMA (sBCMA) w czasie.

Głównym celem badania CRB-401 było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD, z ang. *Maximally Tolerated Dose*) ide-cel u pacjentów z rrMM, u których nowotwory wykazują ekspresję BCMA, oraz określenie zalecanej dawki do stosowania w badaniach fazy 2. W części rozszerzenia dawki celem było potwierdzenie bezpieczeństwa dawki wybranej w części pierwszej badania. Badanie miało również na celu ocenę skuteczności ide-cel, mierzonej za pomocą ORR, CR, VGPR i PR. Dodatkowe cele eksploracyjne obejmowały ocenę OS, PFS, MRD, farmakokinetyki ide-cel, dynamiki sBCMA oraz korelacji odpowiedzi z ekspresją BCMA.

Wielkość próby została ustalona na podstawie rozważań klinicznych i standardowego projektu eskalacji dawki. Do fazy eskalacji dawki zaplanowano włączenie 20 pacjentów (minimum po 3 pacjentów do każdej z dawek), a do fazy rozszerzania dawki 10 pacjentów (minimum po 6 pacjentów do każdej z dawek).

Według uznania komisji rewizyjnej, kohorty eskalacji dawki zostały rozszerzone lub podzielone na niezależne grupy na podstawie niskiego lub wysokiego obciążenia guzem (< lub $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym). Faza rozszerzenia dawki oceniała zakres dawek od 150 do 450×10^6 komórek CAR-T i badała aktywność u pacjentów z niską ekspresją antygenu dojrzewania komórek B (BCMA) w guzie (<50% ekspresji BCMA w komórkach CD138+).

W analizach zastosowano statystykę opisową – średnie z odchyleniami standardowymi lub mediany z zakresem dla zmiennych ciągłych oraz wartości procentowe dla zmiennych kategoriowych. Brakujących danych nie imputowano, chyba że określono inaczej. Dokładne metody (95% przedziały ufności Cloppera–Pearsona) zostały użyte dla zmiennych kategoriowych. Czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez progresji, czas do wyzdrowienia z cytopenii stopnia 3 lub 4 oraz 95% przedziały ufności zostały oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Cenzorowanie danych dotyczących przeżycia bez progresji i czasu trwania odpowiedzi opierało się na zasadach cenzorowania FDA. Biorąc pod uwagę eksploracyjny charakter tego badania, nie dokonano żadnych korekt dla wielokrotnych porównań.

Badanie uzyskało maksymalną liczbę 8 punktów wg oceny badań bez grupy kontrolnej NICE.

Szczegóły metodyki badania zawiera poniższa tabela.

Tabela 94. Charakterystyka metodyki badania 1 fazy CRB-401, ide-cel.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT/ punkcja NICE	Okres obserwacji	Liczebność	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
CRB-401 (NCT02658929)	IID: eksperymentalne badanie jednoramienne; NICE: 8/8	Mediana 15,0 mies. (zakres: 5,1-22,8) w fazie eskalacji dawki i 7,0 mies. (zakres: 1,5-8,1) w fazie rozszerzania dawki. Analiza <i>post-hoc</i> : mediana 18,1 mies.	N=33	Analiza w populacji osób, które otrzymały wlew ide-cel.	Wieloośrodkowe (USA)	Celgene, Bristol Myers Squibb oraz 2Seventy Bio (wcześniej bluebird bio)

W okresie od 31 stycznia 2016 r. do 30 kwietnia 2018 r. do badania włączono w sposób konsekwentny 36 pacjentów, którym wykonano leukaferezę. Wytwarzanie ide-cel zakończyło się sukcesem u 100% pacjentów. Trzech pacjentów przeszło leukaferezę, ale przerwało badanie z powodu progresji choroby przed wlewem ide-cel. W związku z tym, wstępne wyniki badania prezentowane są dla 33 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel: 21 w ramach pierwszego etapu i 12 drugiego etapu badania.

Tabela 95. Przepływ pacjentów w badaniu CRB-401.

Parametr	Badanie CRB-401
Źródło	Raje 2019, suplement

Parametr	Badanie CRB-401					
Włączenie do badania	36					
▪ Wykluczenie	- 3 pacjentów zakończyło badanie po leukaferizie, ale przed wlewem ide-cel					
Otrzymanie wlewu ide-cel	Etap eskalacji dawki N=21				Etap rozszerzania dawki N=12	
	50 × 10 ⁶ n=3	150 × 10 ⁶ n=6	450 × 10 ⁶ n=9	800 × 10 ⁶ n=3	150 × 10 ⁶ n=2	450 × 10 ⁶ n=10
Zakończenie leczenia		13			3	
– PD		11			3	
– Zgon		1			0	
– Inne		1			0	
Kontynuacja badania w momencie odcięcia danych		8			9	
Mediana FU (zakres) [mies.]		15,0 (5,1-22,8)			7,0 (1,5-8,1)	

Analiza post-hoc

We wstępnych wynikach badania CRB-401 wykazano tolerancję i obiecującą skuteczność ide-cel u chorych na opornego lub nawrotowego rrMM. Po opublikowaniu raportu z badania zakończono rekrutację, a dodatkowych 29 pacjentów leczono w ramach fazy rozszerzenia dawki. W przeprowadzonej analizie *post-hoc* (publikacja Lin 2023) przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dla wszystkich 62 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel w ramach trwającego badania CRB-401. W momencie publikacji wyników analizy *post-hoc* badanie CRB-401 miało jeden z najdłuższych okresów obserwacji spośród wszystkich, wieloośrodkowych prowadzonych w USA badań klinicznych terapii komórkami CAR-T anty-BCMA.

Ogółem włączono 67 pacjentów, u których wykonano leukaferezę. Pierwszą leukaferezę wykonano 14 stycznia 2016, a pierwszy wlew ide-cel 16 lutego 2016. Natomiast ostatniemu pacjentowi podano pierwszy wlew ide-cel 7 stycznia 2019 r. Odcięcie danych nastąpiło 7 kwietnia 2020 r. Wytwarzanie ide-cel zakończyła się sukcesem u 100% pacjentów. Ogółem u 62 pacjentów wykonano zarówno leukaferezę, jak i podano wlew ide-cel. Przed chemioterapią limfodeplecyjną badanie zakończyło 5 pacjentów, z powodu AEs, progresji choroby lub wycofania (po 1 każdy) lub decyzji lekarza (n=2). Na podstawie skumulowanych danych klinicznych (w tym dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i translacji) uzyskanych po zakończeniu fazy eskalacji dawki, do dalszej fazy rozszerzania dawki wybrano poziomy dawek rzędu 150 do 450 × 10⁶ komórek CAR-T. Dodatkowo 41 pacjentów leczono w fazie rozszerzania dawki, przy czym 12 i 29 pacjentów otrzymało odpowiednio wlew 150 i 450 × 10⁶ komórek CAR-T.

Mediana okresu obserwacji wszystkich pacjentów, którzy żyli w momencie odcięcia danych, wynosiła 18,1 miesiący (zakres: 1,5-44,5), a 11 z 62 pacjentów miało utrzymującą się odpowiedź na leczenie (odpowiednio 2, 8 i 1 przy dawkach 150 , 450 i 800×10^6 komórek CAR-T). Przyczynami przerwania leczenia były progresja choroby ($n = 38$; 61,3%), wycofanie się pacjenta ($n = 6$; 9,7%), zgon ($n = 6$; 9,7%) i inne ($n = 1$; 1,6%).

Tabela 96. Przepływ pacjentów w badaniu CRB-401; analiza *post-hoc*.

Parametr	Badanie CRB-401					
Źródło	Lin 2023, suplement					
Włączenie do badania	67					
▪ Wykluczenie	- 5 pacjentów zakończyło badanie po leukaferizie, ale przed wlewem ide-cel - Decyzja badacza $n=2$ - PS $n=1$ - Wycofanie $n=1$ - AEs $n=1$					
Otrzymanie wlewu ide-cel	Etap eskalacji dawki N=21				Etap rozszerzania dawki N=41	
	50×10^6 $n=3$	150×10^6 $n=6$	450×10^6 $n=9$	800×10^6 $n=3$	150×10^6 $n=12$	450×10^6 $n=29$
Zakończenie leczenia	18				33	
– PD	15				23	
– wycofanie	1				5	
– Zgon	1				5	
– Inne	1				0	
Kontynuacja badania w momencie odcięcia danych	3				8	

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania CRB-401 kwalifikowano dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z rrMM, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 3 linie terapii, w tym inhibitor proteasomu (np. bortezomib lub karfilzomib) i lek immunomodulujący (IMiD) (np. lenalidomid lub pomalidomid) lub mieli chorobę oporną na obie te klasy leków.

Chorzy musieli się charakteryzować stanem sprawności wg ECOG 0-1 oraz odpowiednią czynnością narządów wewnętrznych.

Wymagano również obecności mierzalnej choroby, definiowanej jako:

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

- białko monoklonalne w surowicy $\geq 0,5$ g/dl, lub
- białko monoklonalne w moczu ≥ 200 mg/24 h, lub
- zaangażowany poziom wolnych łańcuchów lekkich ≥ 10 mg/dl z nieprawidłowym stosunkiem wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, lub
- $>30\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym.

Dodatkowo, w etapie eskalacji dawki, wymagana była ekspresja BCMA na $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub plazmocytomie, oceniana za pomocą immunohistochemii. Natomiast w etapie rozszerzenia dawki wymagano od pacjentów wcześniejszej ekspozycji na daratumumab i oporności na ostatni schemat leczenia zgodnie z kryteriami IMWG. W tej grupie ekspresja BCMA mogła wynosić $<50\%$.

W tabeli poniżej przedstawiono pełną listę kryteriów selekcji do badania *CRB-401*.

Tabela 97. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania I fazy *CRB-401*.

CRB-401 [na podstawie protokołu badania]	
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ Nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (rrMM)
	▪ ≥ 3 różne, wcześniejszej linii terapii, w tym inhibitor proteasomu (np. bortezomib lub karfilzomib) i lek immunomodulujący (IMiD) (np. lenalidomid lub pomalidomid) lub oporność na obie te klasy leków
	▪ Choroba mierzalna, definiowana jako: – białko monoklonalne w surowicy $\geq 0,5$ g/dl, lub – białko monoklonalne w moczu ≥ 200 mg/24 h, lub – zaangażowany poziom wolnych łańcuchów lekkich ≥ 10 mg/dl z nieprawidłowym stosunkiem wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, lub – potwierdzona w biopsji możliwość oceny plazmocytozy – $>30\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym
	▪ Ekspresja BCMA w błonie komórkowej, określona za pomocą sprawdzonej immunohistochemii (IHC) utrwalonej formaliną i zatopionej w parafinie (FFPE) tkanki guza (np. biopsje szpiku kostnego lub plazmocytozy)
	▪ W etapie eskalacji dawki, wymagana była ekspresja BCMA na $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub plazmocytomie, oceniana za pomocą immunohistochemii
	▪ W etapie rozszerzenia dawki wymagano od pacjentów wcześniejszej ekspozycji na daratumumab i oporności na ostatni schemat leczenia zgodnie z kryteriami IMWG. W tej grupie ekspresja BCMA mogła wynosić $<50\%$.
Kryteria demograficzne	▪ Wiek ≥ 18 lat
	▪ Stan sprawności wg ECOG 0-1
	▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych
Inne	▪ Ustąpienie wszelkich toksyczności niehematologicznych spowodowanych wcześniejszymi metodami leczenia do stopnia ≤ 1 lub nasilenia początkowego, z wyłączeniem łysienia i neuropatii stopnia 2
	▪ Kobiety w wieku rozrodczym (WCBP), zdef. jako kobiety dojrzałe płciowo, które nie przeszły histerektomii ani podwiązania jajowodów lub które nie były naturalnie po menopauzie przez ≥ 24 kolejne miesiące,

CRB-401 [na podstawie protokołu badania]	
	muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy przed leczeniem. Wszystkie aktywne seksualnie kobiety WCBP i wszyscy aktywni seksualnie mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres badania - Możliwość i chęć przestrzegania harmonogramu wizyt studyjnych i wszystkich wymogów protokołu - Dobrowolne podpisanie formularza świadomej zgody
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	- Leczenie następującymi terapiami w określonym czasie: - Jakakolwiek wcześniejsza terapia systemowa dla MM w ciągu 14 dni przed zaplanowaną leukaferazą wymaganą przez protokół. - Jakakolwiek wcześniejsza terapia systemowa dla MM w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem limfodeplecji cyklofosfamidem i fludarabiną. - Terapie komórkowe będące w fazie badań w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem kondycjonowania.
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	- Trwające leczenie przewlekłymi środkami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyna lub doustne sterydy w dowolnej dawce) - Wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego od dawcy spokrewnionego lub leczenie jakąkolwiek terapią opartą na genach w leczeniu raka w wywiadzie
	- Rozpoznana choroba ośrodkowego układu nerwowego - Niewydolność wątroby określona przez aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i/lub aminotransferazy alaninowej (ALT) $>2,5 \times \text{GGN}$ oraz bezpośrednia bilirubina $>1,5 \times \text{GGN}$ - Niewydolność nerek określona przez stężenie kreatyniny w surowicy $>1,6 \text{ mg/dl}$ - Wskaźnik międzynarodowy (INR) lub czas częściowej trombotoplastyny (PTT) $>1,5 \times \text{GGN}$, chyba że uczestnik jest na stabilnej dawce antykoagulantu z powodu zdarzenia zakrzepowo-zatorowego - Niewydolność szpiku kostnego określona przez całkowitą liczbę neutrofili (ANC) $<1000 \text{ komórek/mm}^3$, liczbę płytek krwi $<50000/\text{mm}^3$ lub stężenie hemoglobiny $<9 \text{ g/dl}$ - Frakcja wyrzutowa lewej komory $<50\%$ - Aktualna aktywna infekcja w ciągu 72 godzin przed limfodeplecją; uczestnicy stosujący profilaktycznie antybiotyki, środki przeciwgrzybicze lub przeciwwirusowe są kwalifikowani, o ile nie ma dowodów na aktywną infekcję, a antybiotyk nie znajduje się na liście leków zakazanych
Współistniejące stany lub choroby	- Znaczne współistniejące schorzenie lub choroba, która zdaniem badacza, mogłaby narażać uczestnika na nieuzasadnione ryzyko lub kolidować z badaniem; przykłady obejmują, ale nie ograniczają się do, marskości wątroby, sepsy, niedawnych poważnych urazów i innych schorzeń - Dodatni wynik na obecność wirusa niedoboru odporności (HIV) - Udar, niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub arytmia komorowej wymagająca leczenia farmakologicznego lub mechanicznego w wywiadzie - Inne nowotwory oprócz szpiczaka, jeśli drugi nowotwór wymagał leczenia w ciągu ostatnich 3 lat lub nie jest w pełnej remisji; wyjątki od tego kryterium obejmują skutecznie leczone nieprzerzutowe raki podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe skóry albo raka prostaty, który nie wymaga terapii - Uczestnicy, którzy mieli zdarzenie zakrzepowo-zatorowe (np. zator płucny lub zakrzepicę żył głębokich) wymagające antykoagulacji i którzy spełniają któreś z następujących kryteriów: - Stabilna dawka antykoagulantu przez <1 miesiąc. - Krwotok 2, 3 lub 4 stopnia w ciągu ostatnich 30 dni. - Aktualne objawy związane ze zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym (np. ciągła duszność lub zapotrzebowanie na tlen). Uczestnicy, którzy mieli zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, ale nie spełniają żadnego z powyższych 3 kryteriów, są kwalifikowani do udziału.
Pozostałe	Kobiety w ciąży lub karmiące piersią

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat (zakres: 37-75), a mediana czasu od diagnozy wynosiła 5 lat (zakres: 1-36). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (62,9%). Łącznie 67% pacjentów miało chorobę w stadium II lub III, 27% miało chorobę pozaszpikową, a 45% miało profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka, zdefiniowany przez obecność $\text{del}(17p)$, $t(4;14)$ lub $t(14;16)$.

Mediana liczby poprzednich schematów leczenia wynosiła 7 (zakres: 3-14) wśród pacjentów w kohorcie z eskalacją dawki i 8 (zakres: 3-23) wśród pacjentów w kohorcie rozszerzania dawki. Wszyscy pacjenci (z wyjątkiem 1) otrzymali wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni zarówno bortezomibem, jak i lenalidomidem, a 79% otrzymało wcześniej bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Łącznie 26 pacjentów (79%) było opornych zarówno na inhibitor proteasomu, jak i lek immunomodulujący; 6 pacjentów (18%) było opornych na bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab.

Łącznie 14 pacjentów (42%) otrzymało terapię pomostową w okresie wytwarzania ide-cel, w ramach której najczęściej stosowano deksametazon, daratumumab, bortezomib i bendamustyna były najczęściej stosowanymi środkami.

Wszyscy chorzy mieli mierzalną chorobę na początku badania oraz po zakończeniu terapii pomostowej i przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną włączonej kohorty pacjentów, z podziałem na chorych uwzględnionych w etapie eskalacji dawki i rozszerzania dawki.

Tabela 98. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania CRB-401.

Parametr	Kohorta eskalacji dawki N=21	Kohorta rozszerzania dawki N=12	Populacja ogólna N=33
Liczba chorych			
N	21	12	33
Wiek			
Mediana (zakres) [lata]	57 (37–74)	64 (46–75)	60 (37–75)
Płeć			
Mężczyźni, n (%)	13 (62%)	8 (67%)	21 (64%)
Czas od diagnozy choroby †			

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Kohorta eskalacji dawki N=21	Kohorta rozszerzania dawki N=12	Populacja ogólna N=33
Mediana (zakres) [lata]	4 (1–16)	6 (1–36)	5 (1–36)
Duże obciążenie nowotworem/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>) ‡			
n (%)	11 (52%)	5 (42%)	16 (48%)
Choroba pozaszpikowa			
n (%)	4 (19%)	5 (42%)	9 (27%)
Ekspresja BCMA w guzie ≥50% §			
n (%)	21 (100%)	2 (17%)	23 (70%)
Stadium choroby			
I	6 (29%)	1 (8%)	7 (21%)
II	11 (52%)	3 (25%)	14 (42%)
III	4 (19%)	4 (33%)	8 (24%)
Nieznane	0	4 (33%)	4 (12%)
Status sprawności wg ECOG ¶			
0	8 (38%)	2 (17%)	10 (30%)
1	11 (52%)	10 (83%)	21 (64%)
2	2 (10%)	0	2 (6%)
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka 			
n (%)	8 (38%)	7 (58%)	15 (45%)
Terapia pomostowa **			
n (%)	7 (33%)	7 (58%)	14 (42%)
Okres czasu od żyły do żyły			
Mediana (zakres) [dni]	34 (33–68)	34 (33–62)	34 (33–68)
Progresja choroby w trakcie ostatniej linii terapii			
n (%)	11 (52%)	10 (83%)	21 (64%)
Liczba wcześniejszych schematów przeciwszpczakowych			
Mediana (zakres)	7 (3–14)	8 (3–23)	7 (3–23)
3–6	9 (43%)	3 (25%)	12 (36%)
7–10	9 (43%)	5 (42%)	14 (42%)
>10	3 (14%)	4 (33%)	7 (21%)
Wcześniejsze autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych			
n (%)	21 (100%)	11 (92%)	32 (97%)
0	0	1 (8%)	1 (3%)
1	15 (71%)	8 (67%)	23 (70%)
≥2	6 (29%)	3 (25%)	9 (27%)
Wcześniejsze leczenie			

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr		Kohorta eskalacji dawki N=21	Kohorta rozszerzania dawki N=12	Populacja ogólna N=33
Bortezomib	Leczeni	21 (100%)	12 (100%)	33 (100%)
	Oporni	13 (62%)	7 (58%)	20 (61%)
Karfilzomib	Leczeni	19 (90%)	11 (92%)	30 (91%)
	Oporni	12 (57%)	7 (58%)	19 (58%)
Lenalidomid	Leczeni	21 (100%)	12 (100%)	33 (100%)
	Oporni	17 (81%)	7 (58%)	24 (73%)
Pomalidomid	Leczeni	19 (90%)	12 (100%)	31 (94%)
	Oporni	14 (67%)	12 (100%)	26 (79%)
Daratumumab	Leczeni	15 (71%)	12 (100%)	27 (82%)
	Oporni	9 (43%)	9 (75%)	18 (55%)
Bortezomib/ Lenalidomid	Leczeni	21 (100%)	12 (100%)	33 (100%)
	Oporni	12 (57%)	5 (42%)	17 (52%)
Bortezomib/ Lenalidomid/ Karfilzomib/ Pomalidomid/ Daratumumab	Leczeni	15 (71%)	11 (92%)	26 (79%)
	Oporni	3 (14%)	3 (25%)	6 (18%)

† Przedstawiono czas między wstępną diagnozą a skryningiem w ramach badania.

‡ Obciążenie guzem zostało określone przez badacza, przy czym wysokie obciążenie zdefiniowano jako $\geq 50\%$ komórek CD138-dodatnich na podstawie analizy centralnego laboratorium (pierwsze miejsce) lub lokalnej analizy komórek plazmatycznych szpiku kostnego (drugie miejsce). W przypadku braku obu, obciążenie guzem zostało określone przez komisję rewizyjną.

§ Dane dotyczą ekspresji BCMA w guzie podczas skryningu.

¶ Wyniki oceny stanu sprawności ECOG mieszczą się w zakresie od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność; wynik 5 oznacza zgon.

|| Profil ryzyka cytogenetycznego został zgłoszony przez badaczy na podstawie lokalnej oceny szpiku kostnego uzyskanej podczas skryningu. Wysokie ryzyko zdefiniowano jako obecność następujących nieprawidłowości: del(17p), t(4;14) lub t(14;16).

** Terapia pomostowa została podana po leukaferizie i przed limfodeplecją.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące terapii pomostowej, którą otrzymali pacjenci badania CRB-401.

Tabela 99. Terapia pomostowa w okresie od leukaferozy do chemioterapii lifodeplecyjnej; badanie CRB-401.

Rodzaj terapii pomostowej		Populacja ogólna N=33
≥ 1 terapia pomostowa*		14 (42%)
Kortykosteroidy	– Deksametazon	12 (36%)
	– Bendamustyna	3 (9%)
Leki alkilujące	– Cyklofosfamid	2 (6%)
	– Melfalan	1 (3%)
Leki immunomodulujące	– Lenalidomid	1 (3%)
	– Pomalidomid	2 (6%)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Rodzaj terapii pomostowej		Populacja ogólna N=33
Inhibitory proteasomu	– Talidomid	2 (6%)
	– Bortezomib	3 (9%)
	– Karfilzomib	2 (6%)
Przeciwciała monoklonalne	– Daratumumab	3 (9%)
Inne/nie sklasyfikowane	– Chlorowodorek bendamustyny	1 (3%)
	– Mezylan nelfinawiru	1 (3%)
	– Etopozyd	1 (3%)
	– Cisplatyna	1 (3%)

* pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 lek jako terapię pomostową.

7.2.2.1 18 miesięcy obserwacji; analiza *post-hoc*

W całej populacji leczonej ide-cel (n = 62) mediana wieku wynosiła 61 lat, a 43,5% pacjentów miało duże obciążenie guzem ($\geq 50\%$ komórek plazmatycznych CD138+ w szpiku kostnym). Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 6 (zakres: 3–18), przy czym 45,2% pacjentów otrzymywało >6 wcześniejszych schematów leczenia. Ogółem 93,5% pacjentów było otrzymało wcześniej leczenie trzema klasami leków, a 69,4% było opornych na leczenie trzema klasami leków. Wszyscy pacjenci w kohorcie z rozszerzeniem dawki byli leczeni trzema klasami leków, a 82,9% było opornych na leczenie trzema klasami leków. Ponadto pacjenci w kohorcie z rozszerzoną dawką byli starsi w porównaniu do kohorty z eskalacją dawki (mediana wieku odpowiednio 63 i 57 lat), a większy odsetek chorych miał stan sprawności ECOG równy 1 (odpowiednio 80,5% i 52,4%) i chorobę pozaszpikową (odpowiednio 46,3% i 19,0%). Większy odsetek pacjentów w kohorcie z rozszerzoną dawką w porównaniu do kohorty z eskalacją dawki (odpowiednio 58,5% i 38,1%) otrzymał terapię pomostową podawaną między leukaferazą a wlewem ide-cel.

Tabela 100. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *CRB-401*; analiza *post-hoc*.

Parametr	50×10 ⁶ N=3	150×10 ⁶ N=18	450×10 ⁶ N=38	800×10 ⁶ N=3	Ogółem N=62	Faza eskalacji dawki N=21	Faza rozszerzenia dawki N=41
Liczba chorych							
N	3	18	38	3	62	21	41
Wiek							
Mediana (zakres) [lata]	60 (58–68)	63,5 (44–75)	61 (37–74)	57 (41–67)	61 (37–75)	57 (37–74)	63 (44–75)
Płeć							

Parametr	50×10 ⁶ N=3	150×10 ⁶ N=18	450×10 ⁶ N=38	800×10 ⁶ N=3	Ogółem N=62	Faza eskalacji dawki N=21	Faza rozszer- zania dawki N=41
Mężczyźni, n (%)	2 (66,7%)	13 (72,2%)	23 (60,5%)	1 (33,3%)	39 (62,9%)	13 (61,9%)	26 (63,4%)
Czas od diagnozy choroby							
Mediana (zakres) [lata]	1,5 (1,4–6,2)	6,2 (1,7–15,2)	5,4 (0,8–35,7)	4,1 (3,9–15,9)	5,5 (0,8–35,7)	4,2 (1,4–15,9)	5,9 (0,8–35,7)
Duże obciążenie nowotworem/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>) ‡							
n (%)	2 (66,7%)	10 (55,6%)	14 (36,8%)	1 (33,3%)	27 (43,5%)	10 (47,6%)	17 (41,5%)
Choroba pozaszpikowa							
n (%)	2 (66,7%)	4 (22,2%)	16 (42,1%)	1 (33,3%)	23 (37,1%)	4 (19,0%)	19 (46,3%)
Stadium zaawansowania choroby wg R-ISS							
III	1 (33,3%)	2 (11,1%)	7 (18,4%)	1 (33,3%)	11 (17,7%)	3 (14,3%)	8 (19,5%)
Status sprawności wg ECOG							
0	1 (33,3%)	5 (27,8%)	9 (23,7%)	1 (33,3%)	16 (25,8%)	8 (38,1%)	8 (19,5%)
1	1 (33,3%)	13 (72,2%)	28 (73,7%)	2 (66,7%)	44 (71,0%)	11 (52,4%)	33 (80,5%)
2	1 (33,3%)	0	1 (2,6%)	0	0		
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka							
n (%)	0	6 (33,3%)	10 (26,3%)	1 (33,3%)	17 (27,4%)	7 (33,3%)	10 (24,4%)
Terapia pomostowa							
n (%)	1 (33,3%)	9 (50,0%)	21 (55,3%)	1 (33,3%)	32 (51,6%)	8 (38,1%)	24 (58,5%)
Liczba wcześniejszych schematów przeciwszpiczakowych							
Mediana (zakres)	4 (3–11)	8 (4–15)	6 (3–18)	6 (5–7)	6 (3–18)	6 (3–15%)	6 (3–18%)
Wcześniejsze autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych							
n (%)	3 (100%)	16 (88,9%)	35 (92,1%)	3 (100%)	57 (91,9%)	21 (100%)	36 (87,8%)
Wcześniejsze leczenie: leczeni / oporni [%]							
Ostatnia terapia	100% / 33,3%	100% / 61,1%	100% / 89,5%	100% / 33,3%	100% / 75,8%	bd, / 8 (38,1%)	bd, / 39 (95,1%)
Bortezomib	100% / 33,3%	100% / 77,8%	94,7% / 52,6%	100% / 33,3%	96,8% / 58,1%	100% / 52,4%	95,1% / 61,0%
Karfilzomib	66,7% / 0%	100% / 55,6%	89,5% / 68,4%	100% / 100%	91,9% / 62,9%	90,5% / 52,4%	92,7% / 68,3%
Iksazomib	0% / 0%	16,7% / 16,7%	36,8% / 28,9%	33,3% / 33,3%	29,0% / 24,2%	23,8% / 23,8%	31,7% / 24,4%
Lenalidomid	100% / 33,3%	100% / 83,3%	100% / 71,1%	100% / 66,7%	100% / 72,6%	100% / 71,4%	100% / 73,2%
Pomalidomid	33,3% / 0%	100% / 77,8%	94,7% / 89,5%	100% / 33,3%	93,5% / 79,0%	90,5% / 61,9%	95,1% / 87,8%
Daratumumab	33,3% / 0%	94,4% / 77,8%	92,1% / 86,8%	100% / 33,3%	90,3% / 77,4%	71,4% / 38,1%	100% / 97,6%

Parametr	50×10 ⁶ N=3	150×10 ⁶ N=18	450×10 ⁶ N=38	800×10 ⁶ N=3	Ogółem N=62	Faza eskalacji dawki N=21	Faza rozszer- zania dawki N=41
Isatuksymab	0% / 0%	11,1% / 11,1%	7,9% / 7,9%	0% / 0%	8,1% / 8,1%	14,3% / 14,3%	4,9% / 4,9%
Lek immunomodu- lujący i inhibitor proteasomu	100% / 33,3%	100% / 83,3%	100% / 84,2%	100% / 66,7%	100% / 80,6%	100% / 71,4%	100% / 85,4%
Lek immunomodu- lujący, inhibitor proteasomu i prze- ciwcało anty-CD38	33,3% / 0%	94,4% / 72,2%	97,4% / 76,3%	100% / 33,3%	93,5% / 69,4%	81,0% / 42,9%	100% / 82,9%

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby ba- dane – opis interwencji

CRB-401 było badaniem otwartym, dwuczęściowym, obejmującym etap eskalacji dawki (*dose-escalation*) i etap rozszerzenia dawki (*dose-expansion*).

W części pierwszej zastosowano schemat eskalacji dawki 3 + 3 w celu ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki (MTD). Pacjenci otrzymywali pojedynczy wlew ide-cel w czterech różnych dawkach: 50 × 10⁶, 150 × 10⁶, 450 × 10⁶ i 800 × 10⁶ komórek CAR-T. Przed wlewem ide-cel pacjenci otrzymywali schemat chemioterapii limfodeplecyjnej, składający się z cyklofosfamidu (300 mg/m² pc. dziennie) i fludarabiny (30 mg/m² pc. dziennie).

Ide-cel został wyprodukowany (przez Celgene) z autologicznych mononuklearnych komórek krwi obwodowej, stymulowany przeciwciałami do CD3 i CD28, transdukowany wektorem lentiwirusowym zawierającym anty-BCMA CAR-T i namnażany przez okres 10 dni. Nie było wymagane minimalne bezwzględne stężenie limfocytów u pacjentów, aby przejść do aferezy, która miała na celu zebranie co najmniej 2,5 × 10⁹ mononuklearnych komórek poprzez przetworzenie około dwukrotnie większej całkowitej objętości krwi pacjenta. Terapia pomostowa podczas wytwarzania ide-cel była dozwolona, ale musiała być przerwana co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem limfodeplekcji.

Tabela 101. Opis interwencji stosowanych w badaniu *CRB-401*.

Interwencja	
Dawkowanie leków	Leczenie idekabtagenem wikleucelu (ide-cel) składało się z 3 okresów: 1. Leczenie wstępne (leukaferaza i terapia pomostowa [jeśli była potrzebna]), 2. Leczenie właściwe (chemioterapia limfodeplecyjna i wlew ide-cel).
	Chemioterapia limfodeplecyjna: cyklofosfamid (300 mg/m² pc. dziennie) + fludarabina (30 mg/m² pc. dziennie) w dniach -5, -4 i -3, po których następował wlew pojedynczej dawki ide-cel w dniu 0.

Interwencja	
	Faza eskalacji dawki, dawkowanie ide-cel: 50×10^6 , 150×10^6 , 450×10^6 i 800×10^6 komórek CAR-T ($\pm 20\%$).
	Faza rozszerzenia dawki, dawkowanie ide-cel: 150×10^6 do 450×10^6 komórek CAR-T.
Okres obserwacji	Pacjentów obserwowano do czasu progresji choroby. Następnie wszyscy pacjenci, którzy wyrazili pisemną świadomą zgodę, zostali przeniesieni do długoterminowego badania obserwacyjnego trwającego do 15 lat zgodnie z wytycznymi FDA.

Pacjenci mieli otrzymywać chemioterapię limfodeplecyjną fludarabiną w dawce $30 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ i cyklofosfamidem w dawce $300 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ przed infuzją ide-cel w dniu 0. Jednak u 7 pacjentów zastosowano określoną w protokole redukcję dawki fludarabiny do $24 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ na podstawie czynności nerek, a u 1 pacjenta nie zastosowano fludarabiny jako zaplanowanego odstępstwa na podstawie klirensu kreatyniny $<30 \text{ ml/min}$, na co uzyskano wcześniej zgodę FDA.

7.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *CRB-401* ocena skuteczności stanowiła drugorzędową analizę. Oceniano częstość odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas jej utrzymywania się (DOR). Odpowiedź kliniczna i progresja choroby oceniane były na podstawie kryteriów IMWG. Punkty końcowe eksploracyjne obejmowały ocenę minimalnej choroby resztkowej (MRD) poprzez sekwencjonowanie nowej generacji z zastosowaniem minimalnego punktu odcięcia 10^{-4} komórek jądrzastych (clonoSEQ, Adaptive Biotechnologies) w określonych punktach czasowych, niezależnie od statusu odpowiedzi; całkowite przeżycie (OS) i przeżycie bez progresji choroby (PFS); pomiar wybranych cytokin i chemokin; ilościowe oznaczenie ide-cel we krwi i krążącym BCMA w surowicy; pomiar ekspresji BCMA w guzie, badanie replikacji lentiwirusa; i ocenę immunogenności.

Definicje punktów końcowych oceny odpowiedzi na leczenie były takie same jak w badaniu *KarMMa-3* – zaprezentowano je tabelarycznie w rozdziale 5.4.

7.4.1 Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi guza na zastosowane leczenie. Wyniki w podziale na wielkość podanej dawki komórek CAR-T.

Tabela 102. Odpowiedź guza w zależności od dawki komórek CAR-T; ide-cel; badanie *CRB-401*.

Punkt końcowy	50×10^6	150×10^6	450×10^6		800×10^6	150×10^6 - 800×10^6	50×10^6 - 800×10^6
			$<50\% \text{ BCMA}$	$\geq 50\% \text{ BCMA}$			
	N=3	N=8	N=8 †	N=11 †	N=3	N=30	N=33

Odpowiedź obiektywna (ORR) †

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Punkt końcowy	50×10 ⁶	150×10 ⁶	450×10 ⁶		800×10 ⁶	150×10 ⁶ - 800×10 ⁶	50×10 ⁶ - 800×10 ⁶
			<50% BCMA	≥50% BCMA			
	N=3	N=8	N=8 †	N=11 †	N=3	N=30	N=33
n	1	6	8	10	3	27	28
% (95% CI)	33% (1; 91)	75% (35; 97)	100% (63; 100)	91% (59; 100)	100% (29; 100)	90% (74; 98)	85% (68; 95)
Najlepsza odpowiedź na leczenie							
sCR	0	5 (63%)	3 (38%)	4 (36%)	0	12 (40%)	12 (36%)
CR	0	0	0	1 (9%)	2 (67%)	3 (10%)	3 (9%)
VGPR	0	0	4 (50%)	4 (36%)	1 (33%)	9 (30%)	9 (27%)
PR	1 (33%)	1 (12%)	1 (12%)	1 (9%)	0	3 (10%)	4 (12%)
StD	2 (67%)	1 (12%)	0	1 (9%)	0	2 (7%)	4 (12%)
PD	0	1 (12%)	0	0	0	1 (3%)	1 (3%)
DOR, mediana (95% CI) [mies.]	1,9 (NO; NO)	NO	7,7 (5,3; 14,8)		12,9 (10,9; 12,9)	10,9 (7,2; NO)	10,9 (7,2; NO)
Ujemny status MRD							
Liczba pacjentów z odpowiedzią, u których można było przeprowadzić ocenę pod kątem MRD	0	4	11		1	16	16
%	0	100%	100%		100%	100%	100%

† Dane dotyczą ekspresji BCMA na komórkach plazmatycznych szpiku kostnego podczas badania przesiewowego.

‡ Odpowiedź obiektywna została zdefiniowana jako odpowiedź częściowa lub lepsza.

§ Ujemny status MRD został zdefiniowany na podstawie poziomu czułości co najmniej 10⁻⁴ komórek jądrzastych w badaniu sekwencjonowania nowej generacji clonoSEQ (Adaptive Biotechnologies); 15 pacjentów było ujemnych pod względem MRD przy 10⁻⁵ (nieokreślone, 1 pacjent), a 3 było ujemnych pod względem MRD przy 10⁻⁶ (nieokreślone, 10 pacjentów). Łącznie 12 z 16 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź i którzy byli ujemni pod względem MRD, miało co najmniej dwie oceny ujemne pod względem MRD. Przyczynami, dla których nie można było ocenić MRD, były: brak możliwości wykrycia klonu złośliwego (*malignant clone*) w wyjściowym aspiracie szpiku kostnego, co uniemożliwiło późniejszą ocenę (u 7 pacjentów), brak wyniku MRD w badaniu kontroli jakości (u 2 pacjentów) i nieotrzymanie próbki aspiratu szpiku kostnego (u 6 pacjentów).

Częstość odpowiedzi obiektywnej wyniosła 85% (95% CI: 68,1; 94,9), przy czym 45% pacjentów miało całkowitą odpowiedź (9%) lub rygorystyczną całkowitą odpowiedź (36%). Zaobserwowano zależny od dawki wpływ uzyskanie odpowiedzi i czas jej trwania. Bardzo dobre częściowe odpowiedzi lub lepsze obserwowano tylko przy dawkach ≥150×10⁶ komórek CAR-T. Chociaż analizy podgrup były ograniczone przez małe rozmiary próby (wyniki w tabeli poniżej), występowanie przynajmniej częściowej odpowiedzi nie było znacząco zależne od wyjściowych poziomów BCMA w surowicy lub guzie lub wcześniejszej ekspozycji na leczenie, ale wykazywało tendencję do niższej odpowiedzi u pacjentów z profilem cytogenetycznym wysokiego ryzyka, u tych, którzy nie mieli zespołu uwalniania cytokin, u tych, którzy otrzymali ≤150×10⁶ komórek CAR-T i u tych z mniejszą ekspansją komórek CAR-T *in vivo*. Ponadto, wskaźniki odpowiedzi wynoszące ≥74% obserwowano u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie

ostatniej linii terapii, u tych, którzy otrzymali daratumumab w ramach schematu ostatniej linii, u tych, którzy nie otrzymali terapii pomostowej i u tych, u których choroba pozaszpikowa (plazmocytoma) występowała na początku badania. Wśród pacjentów, którym podano 450×10^6 komórek CAR-T, odsetek odpowiedzi był podobny u tych, u których ekspresja BCMA guza była mniejsza niż 50%, jak i u tych, u których ekspresja BCMA guza wynosiła $\geq 50\%$ na komórkach plazmatycznych szpiku podczas skryningu (odpowiednio 100% i 91%).

Odpowiedzi wystąpiły wcześnie, z medianą czasu do pierwszej przynajmniej częściowej odpowiedzi wynoszącą 1,0 miesiąc (zakres: 0,5-3,0). Autorzy badania zaobserwowali ogólny trend do wolniejszego spadku poziomowi białka M w surowicy, co doprowadziło do przedłużonego pogłębiania odpowiedzi w czasie u niektórych pacjentów. U dwóch pacjentów klirens białka M w surowicy wystąpił dopiero w 9. miesiącu. Prawie całkowite zmniejszenie ($>90\%$) od wartości początkowej wolnych łańcuchów lekkich w surowicy związanych z guzem i BCMA w surowicy zaobserwowano w ciągu 1 miesiąca u większości pacjentów, którzy otrzymali $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T (co jest zgodne z krótszymi okresami półtrwania w surowicy dla tych markerów niż dla nienaruszonej immunoglobuliny). Ponadto, szybki klirens komórek plazmatycznych ze szpiku kostnego (w badaniu immunohistochemicznym dla BCMA i CD138) obserwowano przy dawkach $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T już w 14. dniu. Odpowiedzi guza w miejscach choroby pozaszpikowej u wielu pacjentów były również widoczne w 1 miesiącu. Mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych, którzy otrzymali $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T wynosiła 10,9 miesięcy (95% CI: 7,2; nie-możliwe do oceny).

Łącznie 18 pacjentów mogło zostać ocenionych pod kątem statusu MRD w szpiku kostnym, w tym 16, którzy mieli odpowiedź (częściową odpowiedź lub lepszą) i 2, którzy nie mieli odpowiedzi (mniej niż częściową odpowiedź). Wszyscy 16 pacjentów, którzy mieli odpowiedź, miało ujemny status MRD przy czułości 10^{-4} jądrzastych komórek lub lepiej; 15 z 16 (94%) miało ujemny status MRD przy czułości 10^{-5} , a 3 miało ujemny status MRD przy 10^{-6} . Wszystkich 16 pacjentów o ujemnym statusie MRD miało ujemny status już przy pierwszej ważnej ocenie (13 pacjentów w miesiącu 1 i 3 pacjentów w miesiącu 3), a 12 miało co najmniej dwie kolejne ujemne oceny. Dwóch pacjentów, którzy nie mieli odpowiedzi i których można było ocenić pod kątem MRD, było MRD-dodatnich w miesiącu 1. Wczesny ujemny status MRD wystąpił u pacjentów przed wystąpieniem najlepszej odpowiedzi według kryteriów IMWG. Wczesny ujemny status MRD obserwowano w kontekście stabilnej choroby, a późniejsza ewolucja do całkowitej odpowiedzi wystąpiła z powodu zmniejszania się poziomu białka M w surowicy na przestrzeni czasu.

Tabela 103. Odpowiedź obiektywna w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk klinicznych; ide-cel; badanie CRB-401.

Podgrupa		N chorych w podgrupie	ORR (95% CI)
Ogółem		33	85% (68; 95)
Dawka komórek CAR-T	150×10 ⁶	8	75% (35; 97)
	450×10 ⁶	19	95% (74; 100)
	50–150×10 ⁶	11	64% (31; 89)
	>150×10 ⁶	22	96% (77; 100)
Kopie wektorowe/μg genomowego DNA	C _{max} < mediany	16	69% (41; 89)
	C _{max} ≥ mediany	17	100% (81; 100)
	AUC _{0–28d} < mediany	16	69% (41; 89)
	AUC _{0–28d} ≥ mediany	17	100% (81; 100)
Zespół uwalniania cytokin	Nie	8	63% (25; 92)
	Tak	25	92% (74; 99)
	1 stopnia	16	94% (70; 100)
	≥2 stopnia	9	89% (52; 100)
	Leczony bez tocilizumabu	18	94% (73; 100)
	Leczony tocilizumabem	7	86% (42; 100)
Wyjściowe obciążenie guzem	Wysokie	16	75% (48; 93)
	Niskie	17	94% (71; 100)
Ekspresja BCMA w guzie	≥50% w trakcie skryningu	23	83% (61; 95)
	<50% w trakcie skryningu	10	90% (56; 100)
	≥50% na początku badania	20	90% (68; 100)
	<50% na początku badania	13	77% (46; 95)
Wyjściowe BCMA w surowicy	<75 percentyla	24	83% (63; 95)
	≥75 percentyla	8	88% (47; 100)
Wyjściowe ryzyko cytogenetyczne	Wysokie	15	73% (45; 92)
	Niewysokie lub nieznanne	18	94% (73; 100)

7.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Wyniki zaprezentowano dla całej populacji oraz z podziałem na chorych, którzy otrzymali dawkę <150 × 10⁶ komórek CAR-T i ≥150 × 10⁶.

Tabela 104. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ide-cel; badanie CRB-401.

PFS	Ogółem	<150×10 ⁶	≥150×10 ⁶
	N=33	N=3	N=30
Liczba zdarzeń	18	3	15
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	11,3 (6,2; 22,8)	2,6 (1,1; 2,9)	11,8 (6,2; NO)

Mediana czasu obserwacji po wlewie ide-cel wynosiła 11,3 miesiąca (zakres: 6,2; 22,8). Łącznie 17 pacjentów (52%) miało progresję choroby, w tym 12, u których wystąpiła odpowiedź (wśród nich 6 miało całkowitą odpowiedź, a 6 miało odpowiedź z ujemnym statusem MRD); u 14 pacjentów odpowiedź utrzymywała się. Mediana przeżycia bez progresji wynosiła 11,8 miesiąca (95% CI: 6,2; 17,8). Mediana PFS była większa u chorych, którzy otrzymali dawkę ≥150×10⁶ CAR-T niż u chorych, którzy otrzymali mniejszą dawkę, odpowiednio 11,8 mies. (95% CI: 6,2; NO) [30 pacjentów, 15 zdarzeń PFS] vs 2,6 mies. (95% CI: 1,1; 2,9) [3 pacjentów, 3 zdarzenia PFS].

Jeden pacjent zmarł z powodu zatrzymania krążenia i oddechu, które badacze uznali za niezwiązane z leczeniem ide-cel, a inny przerwał badanie po rozpoczęciu chemioterapii z powodu zespołu mielodysplastycznego.

7.4.3 18 miesięcy obserwacji; analiza *post-hoc*

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności z okresu 18 miesięcy obserwacji (analiza *post-hoc*).

Tabela 105. Odpowiedź guza w zależności od dawki ide-cel; analiza *post-hoc*; ide-cel; badanie CRB-401.

Rodzaj odpowiedzi	50×10 ⁶	Ogółem N=18	150×10 ⁶		450×10 ⁶		800×10 ⁶	Ogółem
	N=3		Faza eskalacji dawki N=6	Faza rozszerzania dawki N=12	Faza eskalacji dawki N=9	Faza rozszerzania dawki N=29	N=3	N=62
sCR	0	33,3%	4 (66,7%)	2 (16,7%)	4 (44,4%)	8 (27,6%)	33,3%	30,6%
CR	0	5,6%	0	1 (8,3%)	0	2 (6,9%)	66,7%	8,1%
VGPR	0	0	0	0	4 (44,4%)	12 (41,4%)	0	25,8%
PR	33,3%	11,1%	0	2 (16,7%)	1 (11,1%)	3 (10,3%)	0	11,3%
ORR	33,3%	50,0%	4 (66,7%)	5 (41,7%)	9 (100%)	25 (86,2%)	100%	75,8%
≥VGPR	0	38,9%	4 (66,7%)	3 (25,0%)	8 (88,9%)	22 (75,9%)	100%	90,3%

Częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR) u wszystkich pacjentów wyniosła 75,8%, przy czym 64,5% pacjentów osiągnęło przynajmniej bardzo dobrą częściową odpowiedź (VGPR), a 38,7% osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR) lub rygorystyczną CR (sCR). Częstość odpowiedzi i ich rodzaj poprawiały się wraz

ze wzrostem dawki ide-cel, przy czym częstość ORR wyniosła 33,3% przy 50×10^6 , 50,0% przy 150×10^6 , 89,5% przy 450×10^6 i 100,0% przy 800×10^6 komórek CAR-T (odpowiednio $\geq$ VGPR: 0,0%, 38,9%, 36,8% i 100,0%). Wskaźniki odpowiedzi różniły się między kohortami eskalacji dawki a rozszerzania, co prawdopodobnie wynikało (przynajmniej częściowo) z różnic w wyjściowych cechach pacjentów między obiema kohortami lub z małej liczby pacjentów w każdej grupie leczonej.

Tabela 106. Mediana DOR, PFS, OS w zależności od dawki ide-cel; analiza *post-hoc*; ide-cel; badanie CRB-401.

Ocena w zależności od wybranego parametru		DOR Mediana (95% CI) [mies.]	PFS Mediana (95% CI) [mies.]	OS Mediana (95% CI) [mies.]
Dawka ide-cel	$<150 \times 10^6$	1,9 (NO; NO)	2,1 (1,1; NO)	6,0 (5,1; NO)
	$\geq 150 \times 10^6$	10,3 (7,8; 13,7)	8,9 (6,1; 11,9)	34,2 (21,2; NO)
	50×10^6	1,9 (NO; NO)	2,1 (1,1; 2,9)	6,0 (5,1; 9,3)
	150×10^6	13,7 (2,9; NO)	4,5 (2,0; 12,0)	NO (10,8; NO)
	450×10^6	10,0 (6,3; 14,8)	9,0 (7,2; 12,2)	34,2 (23,2; NO)
	800×10^6	12,9 (10,9; NO)	13,9 (11,9; NO)	21,2 (19,2; NO)
Uzyskana odpowiedź	$\geq$ CR	14,8 (8,1; 21,5)	–	–
	VGPR	9,2 (3,0; 10,3)	–	–
	PR	4,6 (1,9; 12,5)	–	–
Wiek	<65 lat	10,3 (7,2; 14,8)	–	–
	≥ 65 lat	10,0 (4,1; 18,8)	–	–
R-ISS	I lub II	10,3 (6,3; 14,8)	–	–
	III	11,1 (6,2; 39,6)	–	–
Plazmocytoza pozaszpikowa	Nie	11,1 (7,2; 17,0)	–	–
	Tak	8,1 (5,3; 12,5)	–	–
Terapia pomostowa	Nie	10,3 (4,6; 17,1)	–	–
	Tak	10,2 (6,3; 14,8)	–	–

Uzyskiwane odpowiedzi na leczenie były trwałe, przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) u wszystkich pacjentów wynosiła 10,3 miesiąca. Mediana DOR, w zależności od podanej dawki, wynosiła 1,9 miesiące (95% CI: nie osiągnięto; nie osiągnięto), 13,7 miesiące (95% CI: 2,9; nie osiągnięto), 10,0 miesiące (95% CI: 6,3; 14,8) i 12,9 miesiące (95% CI: 10,9; nie osiągnięto) u pacjentów leczonych dawką 50 , 150 , 450 i 800×10^6 komórek CAR-T. Należy zauważyć, że u 4 z 8 pacjentów z trwałą odpowiedzią odpowiedź utrzymywała się przez >2 lata, przy czym wszyscy otrzymali dawki $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T ($n = 1$, 150×10^6 ; $n = 2$, 450×10^6 ; $n = 1$, 800×10^6 komórek CAR-T), a najdłuższy zgłoszony DOR wynosił >40 miesięcy. Uzyskanie lepszej odpowiedzi wiązało się z dłuższą medianą DOR. Mediana DOR wynosiła

4,6 miesiące (95% CI: 1,9; 12,5) u 7 pacjentów z częściową odpowiedzią (PR), 9,2 miesiące (95% CI: 3,0; 10,3) u 16 pacjentów, którzy osiągnęli VGPR i 14,8 miesiące (95% CI: 8,1; 21,5) u 24 pacjentów z CR lub sCR. Trwałe odpowiedzi obserwowano również w wielu podgrupach leczonych dawką $150\text{--}450 \times 10^6$ komórek CAR-T, w tym u starszych pacjentów, u pacjentów z wyższym stadium R-ISS lub chorobą pozaszpikową oraz u pacjentów, którzy otrzymali terapię pomostową i wlew dawki $150\text{--}450 \times 10^6$ komórek CAR-T.

W momencie odcięcia danych (mediana obserwacji 18 miesięcy), mediana PFS dla wszystkich wyróżnionych dawek wynosiła 8,8 miesiące (95% CI: 5,9; 11,9), a mediana OS wynosiła 34,2 miesiące (95% CI: 19,2; nie osiągnięto). Oszacowania Kaplana-Meiera dotyczące OS wskazują, że 79,2% i 57,7% pacjentów we wszystkich grupach dawek przeżyło odpowiednio 1 rok i 2 lata. Wyniki PFS i OS zależały od podanej dawki. Wyniki przeżycia były liczbowo krótsze (mediana PFS równa 2,1 miesiące [95% CI: 1,1; nie osiągnięto]; mediana OS równa 6,0 miesiące [95% CI: 5,1; nie osiągnięto]) u 3 pacjentów leczonych dawkami $<150 \times 10^6$ w porównaniu z 59 pacjentami leczonymi dawką $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T (mediana PFS równa 8,9 miesiące [95% CI: 6,1; 11,9]); mediana OS równa 34,2 miesiące [95% CI: 21,2; nie osiągnięto]). Czternastu z piętnastu pacjentów (93,3%), którzy osiągnęli $\geq$ CR i przeszli ocenę minimalnej choroby resztkowej szpiku kostnego (MRD) w ciągu 3 miesięcy przed CR, osiągnęło ujemny status MRD (czułość 10^{-5}). Z pozostałych 9 pacjentów, którzy osiągnęli $\geq$ CR, 8 nie miało oceny MRD, a 1 miał ocenę poza 3-miesięcznym oknem przed $\geq$ CR. Żaden z pacjentów nie miał oceny MRD-dodatniej jako jedynego dowodu szpiczaka resztkowego.

7.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia niepożądane (AEs) występujące w ciągu pierwszych 8 tygodni po wlewie ide-cel i od 8 tygodni do 6 miesięcy zgłaszano osobno. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według MedDRA, nasilenie oceniano wg CTCAE.

W ramach oceny bezpieczeństwa, w fazie eskalacji dawki oceniano zdarzenia niepożądane ograniczające dawkę (DLT, z ang. *Dose-Limiting Toxicity*), zdefiniowane jako jakiekolwiek AEs związane z ide-cel o nasileniu ≥ 3 stopnia pojawiające się w ciągu 21 dni po podaniu wlewu, z następującymi wyjątkami:

- Zespół uwalniania cytokin stopnia ≤ 3 , który reaguje na odpowiednią interwencję medyczną w ciągu 3 dni i ustępuje do stopnia ≤ 2
- Neurotoksyczność stopnia ≤ 3 trwająca < 3 dni, która ustępuje do stopnia ≤ 2
- Zespół rozpadu guza stopnia ≤ 4 trwający < 7 dni
- Neutropenia stopnia ≤ 3 o dowolnym czasie trwania lub neutropenia stopnia 4 trwająca < 28 dni

- Niedokrwistość stopnia ≤ 3 o dowolnym czasie trwania lub niedokrwistość stopnia 4 trwająca < 28 dni
- Małopłytkowość stopnia ≤ 3 o dowolnym czasie trwania lub małopłytkowość stopnia 4 trwająca < 28 dni
- Wszystkie cytopenie z wyjątkiem neutropenii, niedokrwistości i trombocytopenii, jak opisano powyżej
- Gorączka dowolnego stopnia, w tym gorączka neutropeniczna
- Biegunka stopnia ≤ 3 trwająca < 72 godzin
- Nudności i/lub wymioty stopnia ≤ 3 trwające < 72 godziny
- Zmęczenie stopnia ≤ 3 trwające < 7 dni
- Podwyższenie aktywności transaminazy, bilirubiny, kinazy kreatyniny, azotu mocznikowego we krwi lub kreatyniny stopnia ≤ 4 przez < 7 dni
- Bezobjawowy wzrost aktywności lipazy przy braku jakichkolwiek objawów klinicznych zapalenia trzustki
- Każde niehematologiczne, kliniczne laboratoryjne AE stopnia 3, które jest bezobjawowe i szybko odwracalne (powraca do wartości wyjściowych lub do stopnia ≤ 2 w ciągu 7 dni).

Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 związane z ide-cel występujące po pierwszych 21 dniach od wlewu były ocenione przez komisję rewizyjną i uwzględnione w decyzjach dotyczących maksymalnej tolerowanej dawki i dawki zalecanej w części drugiej. Podanie dawki kolejnemu pacjentowi lub eskalacja do wyższego poziomu dawki były opóźniane, jeśli kwalifikacja trwającej toksyczności jako toksyczności ograniczającej dawkę jest w toku.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie okresu obserwacji, oraz w podziale na AEs, które wystąpiły w ciągu pierwszych 8 tygodni od podania oraz AEs odnotowanych w okresie od 8 tygodnia do 6 miesięcy.

Tabela 107. AEs w całym okresie obserwacji oraz w podziale na AEs raportowane w ciągu pierwszych 8 tygodni i w okresie od 8 tygodnia do 6 miesięcy, włączając CRS; ide-cel; badanie CRB-401.

AEs	AEs w całym okresie obserwacji, N=33			AEs w ciągu pierwszych 8 tygodni *, N=33			AEs w okresie od 8 tygod. do 6 mies. ^, N=33		
	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
AEs ogółem	33 (100%)	3 (9%)	28 (85%)	33 (100%)	4 (12%) +	28 (85%)	28 (90%)	13 (42%)	9 (29%)
Hematologiczne									
Neutropenia	30 (91%)	1 (3%)	28 (85%)	28 (85%)	2 (6%)	26 (79%)	17 (55%)	8 (26%)	8 (26%)

AEs	AEs w całym okresie obserwacji, N=33			AEs w ciągu pierwszych 8 tygodni *, N=33			AEs w okresie od 8 tyg. do 6 mies. ^, N=33		
	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
Leukopenia	21 (64%)	6 (18%)	14 (42%)	20 (61%)	6 (18%)	13 (39%)	12 (39%)	5 (16%)	3 (10%)
Trombocytopenia	21 (64%)	6 (18%)	12 (36%)	19 (58%)	5 (15%)	10 (30%)	12 (39%)	2 (7%)	3 (10%)
Niedokrwistość	20 (61%)	16 (49%)	0	19 (58%)	15 (45%)	0	5 (16%)	1 (3%)	0
Limfopenia	7 (21%)	4 (12%)	3 (9%)	6 (18%)	3 (9%)	3 (9%)			
Żołądkowo-jelitowe									
Nudności	14 (42%)	1 (3%)	0	7 (21%)	0	0	7 (23%)	1 (3%)	0
Wymioty	12 (36%)	1 (3%)	0	6 (18%)	0	0	4 (13%)	1 (3%)	0
Biegunka	10 (30%)	1 (3%)	0	7 (21%)	0	0	4 (13%)	1 (3%)	0
Zaparcia	9 (27%)	0	0	9 (27%)	0	0			
Oddechowe									
Kaszel	11 (33%)	0	0	6 (18%)	0	0	6 (19%)	0	0
Zatkany nos	8 (24%)	0	0						
Duszność	6 (18%)	0	0						
Krwawienie z nosa	6 (18%)	1 (3%)	0						
Produktywny kaszel	6 (18%)	0	0						
Inne									
Zespół uwalniania cytokin (nie sprecyzowany inaczej)	25 (76%)	2 (6%)	0	25 (76%)	2 (6%)	0	0	0	0
Toksyczne działanie neurologiczne §									
Gorączka	25 (76%)	2 (6%)	0	8 (24%)	1 (3%)	4 (13%)	0	0	
Zmęczenie	17 (52%)	2 (6%)	0	14 (42%)	1 (3%)	0	4 (13%)	0	0
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (42%)	3 (9%)	0	5 (15%)	0	0	8 (26%)	2 (7%)	0
Ból głowy	13 (39%)	1 (3%)	0	10 (30%)	0	0			
Niedociśnienie tętnicze	13 (39%)	3 (9%)	0	5 (15%)	2 (6%)	0			
Dreszcze	12 (36%)	0	0						
Hipokalcemia	11 (33%)	1 (3%)	0	9 (27%)	0	0			
Obrzęk obwodowy	10 (30%)	1 (3%)	0	6 (18%)	1 (3%)	0			
Tachykardia zatokowa	8 (24%)	2 (6%)	0	5 (15%)	0	0			
Tachykardia	8 (24%)	0	0						
Hipokaliemia	8 (24%)	0	0	8 (24%)	0	0			
Hipofosfatemia	8 (24%)	3 (9%)	0	7 (21%)	3 (9%)	0			
Zawroty głowy	8 (24%)	1 (3%)	0	6 (18%)	0	0			
Bóle stawów	7 (21%)	0	0						

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

AEs	AEs w całym okresie obserwacji, N=33			AEs w ciągu pierwszych 8 tygodni *, N=33			AEs w okresie od 8 tyg. do 6 mies. ^, N=33		
	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
Hipoalbuminemia	7 (21%)	0	0	6 (18%)	0	0			
Zmniejszony apetyt	6 (18%)	0	0						
Hiperglikemia	6 (18%)	1 (3%)	0	6 (18%)	1 (3%)	0			
Ból pleców	6 (18%)	0	0						
Stan splątania	5 (15%)	0	0						
Ból kończyn	5 (15%)	0	0						
Hiponatremia	5 (15%)	3 (9%)	0	5 (15%)	2 (6%)	0			

- * Przedstawiono zdarzenia niepożądane, które nie zostały określone jako objawy zespołu uwalniania cytokin, które wystąpiły u $\geq 15\%$ populacji bezpieczeństwa w ciągu pierwszych 8 tygodni.
- ^ AE nieoznaczone jako objawy zespołu uwalniania cytokin, które wystąpiły u $\geq 10\%$ populacji bezpieczeństwa od 8. do 6. miesiąca po wlewie. Zgłoszono jedno zdarzenie 5 stopnia (zatrzymanie krążenia i oddychania).
- † U jednego pacjenta, u którego wystąpiło zdarzenie 3 stopnia w ciągu pierwszych 8 tygodni, wystąpiło zdarzenie stopnia 5 (zatrzymanie krążenia i oddychania).
- § Dane dotyczą zdarzeń występujących w ciągu pierwszych 90 dni i obejmują następujące preferowane terminy: bradyfrenia, obrzęk mózgu, stan splątania, zawroty głowy, halucynacje, bezsenność, letarg, upośledzenie pamięci, neurotoksyczność, oczopląs, senność i drżenie.

U wszystkich 33 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, przy czym u 32 (97%) wystąpiły zdarzenia o nasileniu 3 lub wyższego stopnia. Najczęstszymi zdarzeniami stopnia 3 lub wyższego były AEs hematologiczne, w tym neutropenia (u 85% pacjentów), leukopenia (u 58%), niedokrwistość (u 45%) i trombocytopenia (u 45%); jednak są to oczekiwane AEs będące wynikiem chemioterapii limfodeplecyjnej. Niehematologiczne zdarzenia stopnia 3 lub wyższego były rzadkie.

Zakażenie górnych dróg oddechowych rozwinęło się u 14 pacjentów (42%), z których 2 miało zdarzenia stopnia 3 (ropień odbytu i zakażenie parwowirusem); nie wystąpiło żadne zakażenie 4 stopnia.

7.5.1 Czas do wyleczenia cytopenii 3-4 stopnia.

Do badania włączono pacjentów z cytopenią 3-4 stopnia (bezwzględna liczba neutrofili < 1000 komórek/ μ l lub płytki krwi $< 50\,000$ / μ l na podstawie wartości laboratoryjnych) w lub przed miesiącem 1. Wyleczenie zdefiniowano jako uzyskanie bezwzględnej liczby neutrofili ≥ 1000 komórek/ μ l i płytek krwi $\geq 50\,000$ komórek/ μ l. Czas do wyleczenia zdefiniowano jako czas od wlewu do pierwszego momentu spełnienia kryteriów wyzdrowienia. Wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 108. Czas do wyleczenia cytopenii 3-4 stopnia; ide-cel; badanie CRB-401.

Punkt końcowy	AEs n/N (%)	Mediana czasu do wyleczenia (95% CI) [tyg.]	Wyleczenie do 4 tyg., n (%)
Neutropenia	32/33 (97,0%)	1,3 (1,0; 1,4)	31/32 (96,9%)
Trombocytopenia	17/33 (51,5%)	2,0 (1,4; 8,4)	11/17 (64,7%)

Wśród pacjentów, u których wystąpiła cytopenia 3-4 stopnia, 97% powróciło do bezwzględnej liczby neutrofili wynoszącej co najmniej 1000 komórek/mm³, a u 65% liczba płytek krwi wyniosła co najmniej 50000/mm³ do 1 miesiąca; jednak obserwowano opóźnione wychodzenie z cytopenii. Mediana czasu od wlewu do powrotu bezwzględnej liczby neutrofili do $\geq 1000/\text{mm}^3$ wynosiła 1,3 tygodnia (95% przedział ufności [CI], 1,0 do 1,4). Powrót do liczby płytek krwi $\geq 50000/\text{mm}^3$ nastąpił w medianie 2,0 tygodni (95% CI, 1,4 do 8,4).

7.5.2 Zespół uwalniania cytokin (CRS)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zespołu uwalniania cytokin (CRS), czasu do jego wystąpienia, czasu trwania oraz stosowanych w związku z tym leków.

Tabela 109. Zespół uwalniania cytokin – charakterystyka i leczenie; ide-cel; badanie CRB-401.

CRS		N=33
Liczba chorych z CRS	Ogółem	25 (76%)
	≥ 3 stopnia	2 (6%)
Czas do wystąpienia, mediana (zakres) [dni]	Ogółem	2 (1–25)
	≥ 3 stopnia	5 (4–6)
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]	Ogółem	5 (1–32)
	≥ 3 stopnia	2 (2–2)
Użycie tocilizumabu, n (%)†		7 (21%)
Użycie kortykosteroidów, n (%)‡		4 (12%)

† Decyzję o podaniu tocilizumabu podejmował lekarz prowadzący na podstawie wytycznych dotyczących postępowania w przypadku toksyczności określonych w protokole.

‡ Dawki steroidów podawane w leczeniu CRS obejmowały deksametazon 10–20 mg, hydrokortyzon 40 mg i metyloprednizolon 100 mg.

Łącznie 25 pacjentów (76%) miało zespół uwalniania cytokin, który był stopnia 1 lub 2 u 23 pacjentów (70%) i stopnia 3 u 2 pacjentów (6%); nie było przypadków zespołu uwalniania cytokin stopnia 4 lub wyższego. Zespół uwalniania cytokin wystąpił wcześnie, z medianą czasu do wystąpienia równą 2 dni (zakres: 1–25) i medianą czasu trwania 5 dni (zakres: 1–32).w leczeniu CRS łącznie 7 pacjentów otrzymało tocilizumab, a 4 otrzymało glikokortykoidy. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zespół uwalniania cytokin, korelował z dawką ide-cel, przy czym wyższy odsetek pacjentów z CRS występował u chorych, którzy otrzymali ponad 150×10^6 komórek CAR-T, niż u tych, którzy otrzymali 150×10^6 lub mniej. Autorzy badania zaznaczyli, że większa częstość występowania zespołu uwalniania cytokin była również związana z większym szczytowym poziomem białka C-reaktywnego w surowicy, większym szczytowym stężeniem czynnika martwicy nowotworu α i wyższymi wyjściowymi stężeniami ferrytyny, wolnych leukocytów surowicy związanych z guzem i BCMA w surowicy. Ponadto szczytowa ekspansja

komórek CAR-T była wyższa u pacjentów, u których wystąpił zespół uwalniania cytokin, niż u tych, u których go nie stwierdzono. Ogółem, stosowanie tocilizumabu lub glikokortykoidów nie wpływało negatywnie na ekspansję komórek CAR-T.

Zdarzenia niepożądane uważane za objawy zespołu uwalniania cytokin przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 110. AEs uważane za objawy CRS; ide-cel; badanie CRB-401.

AEs	N=33		
	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
AEs ogółem	25 (76%)	4 (12%)	1 (3%)
Ogólnoustrojowe			
Gorączka	19 (58%)	1 (3%)	0
Dreszcze	5 (15%)	0	0
Zmęczenie	3 (9%)	1 (3%)	0
Letarg	1 (3%)	1 (3%)	0
Zwiększenie masy ciała	1 (3%)	1 (3%)	0
Ból miednicy	1 (3%)	0	0
Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	1 (3%)	0	0
Obrzęk obwodowy	1 (3%)	0	0
Sercowo-naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze	7 (21%)	0	0
Tachykardia	5 (15%)	0	0
Tachykardia zatokowa	1 (3%)	0	0
Zespół przecieku włócnikowego	1 (3%)	0	0
Niedociśnienie ortostatyczne	1 (3%)	0	0
Neurologiczne			
Ból głowy	5 (15%)	1 (3%)	0
Stan splątania	3 (9%)	0	0
Obrzęk mózgu	1 (3%)	0	0
Senność	1 (3%)	0	0
Drżenie	1 (3%)	0	0
Bradyfrenia	1 (3%)	0	0
Oddechowe			
Niedotlenienie	3 (9%)	2 (6%)	0
Przyspieszony oddech (Tachypnea)	1 (3%)	0	0
Żółdkowo-jelitowe			
Nudności	2 (6%)	0	0

AEs	N=33		
	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
Wymioty	1 (3%)	0	0
Dyskomfort w jamie brzusznej	1 (3%)	0	0
Związane z krzepnięciem			
Zwiększony poziom D dimeru fibryny	1 (3%)	0	0
Wątrobowe			
Zwiększona aktywność AST	2 (6%)	1 (3%)	0
Zwiększona aktywność ALT	2 (6%)	0	0
Nerkowe			
Hipokalcemia	1 (3%)	1 (3%)	0
Hiponatremia	1 (3%)	1 (3%)	0
Hipofosfatemia	1 (3%)	0	0
Ostre uszkodzenie nerek	1 (3%)	0	0
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	1 (3%)	0	0
Hematologiczne			
Niedokrwistość	1 (3%)	1 (3%)	0
Gorączka neutropeniczna	1 (3%)	1 (3%)	0
Małopłytkowość	1 (3%)	0	1 (3%)
Inne			
Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	3 (9%)	0	0
Światłowstręt	1 (3%)	0	0
Zespół uwalniania cytokin, nieokreślony gdzie indziej	3 (9%)	0	0

Zdarzenia niepożądane oznaczone jako objawy zespołu uwalniania cytokin w formularzu raportu przypadku; objawy nie były dostępne dla 2 pacjentów. Wszystkie zdarzenia wystąpiły w ciągu pierwszych 8 tygodni; żaden pacjent nie doświadczył objawów zespołu uwalniania cytokin w drugim okresie sprawozdawczym (od 8. tygodnia do 6. miesiąca).

7.5.3 Neurotoksyczność

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania neurotoksyczności, czasu do jej wystąpienia, czasu trwania oraz stosowanych w związku z tym leków.

Tabela 111. Neurotoksyczność – charakterystyka i leczenie; ide-cel; badanie CRB-401.

Neurotoksyczność		Ogółem, N=33
Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Ogółem	14 (42%)
	≥3 stopnia	1 (3%)
Czas do wystąpienia, mediana (zakres) [dni]	Ogółem	5 (3–11)
	≥3 stopnia	11 (11–11)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Neurotoksyczność		Ogółem, N=33
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]	Ogółem	8 (1–251)
	≥3 stopnia	22 (12–32)
Użycie kortykosteroidów		2 (6%)

AEs neurologiczne wystąpiły u 14 pacjentów (42%) i u 13 pacjentów (39%) miały nasilenie stopnia 1 lub 2. U jednego pacjenta (3%) z dużym obciążeniem guzem wystąpiła neurotoksyczność stopnia 4, począwszy od 11 dnia po wlewie ide-cel; a efekt ten ustąpił w ciągu 1 miesiąca. Jeden pacjent zgłosił ból głowy stopnia 3 podczas zdarzenia zespołu uwalniania cytokin przy braku innych objawów neurotoksyczności i nie było konieczności zastosowania glikokortykosteroidów. Ogółem mediana czasu do wystąpienia neurotoksyczności wyniosła 5 dni (zakres: 3-11), a mediana czasu trwania 8 dni (zakres: 1-251). U dwóch chorych (6%) zastosowano kortykosteroidy.

7.5.4 18 miesięcy obserwacji; analiza *post-hoc*

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa z okresu 18 miesięcy obserwacji (analiza *post-hoc*). Przedstawiono dane dla AEs ogółem oraz o nasileniu 3-4 stopnia.

Tabela 112. AEs specjalnego zainteresowania w 18-miesięcznym okresie obserwacji; analiza *post-hoc*; ide-cel; badanie CRB-401.

AEs	AEs w całym okresie obserwacji, N=62	
	Ogółem	3-4 stopnia
AEs ogółem	62 (100%)	61 (98,4%)
Neutropenia	57 (91,9%)	55 (88,7%)
Gorączka neutropeniczna	10 (16,1%)	8 (12,9%)
Niedokrwistość	47 (75,8%)	35 (56,5%)
Zakażenia (w tym zakażenia i zarażenia)	47 (75,8%)	14 (22,6%)
CRS (zdarzenia zgłaszane w okresie ≤8 tyg. po wlewie ide-cel)	47 (75,8%)	4 (6,5%)
Małopłytkowość	46 (74,2%)	35 (56,5%)
Leukopenia	40 (64,5%)	38 (61,3%)
Limfopenia	23 (37,1%)	22 (35,5%)
Neurotoksyczność	22 (35,5%)	1 (1,6%)
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy	8 (12,9%)	2 (3,2%)

U wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, a u prawie wszystkich pacjentów (z wyjątkiem 1) wystąpiły AEs o nasileniu 3-4 stopnia. Najczęstszymi AEs 3-4 stopnia były AEs hematologiczne: neutropenia (88,7%), leukopenia (61,3%), niedokrwistość (56,5%) i trombocytopenia

(56,5%). Mediana czasu do powrotu do zdrowia od stopnia 3-4 do ≤ 2 stopnia w przypadku neutropenii i trombocytopenii (u pacjentów z utrzymującą się cytopenią 1 miesiąc po wlewie ide-cel) wynosiła odpowiednio 1,9 miesiąca (zakres: 1,2–3,0) i 2,2 miesiąca (zakres: 1,1–8,7).

Tabela 113. Zespół uwalniania cytokin oraz neurotoksyczność – charakterystyka i leczenie; analiza *post-hoc*; ide-cel; badanie CRB-401.

Parametr	50×10 ⁶ N=3	150×10 ⁶ N=18	450×10 ⁶ N=38	800×10 ⁶ N=3	Ogółem N=62
CRS					
Ogółem	2 (66,7%)	7 (38,9%)	35 (92,1%)	3 (100,0%)	47 (75,8%)
1 stopnia	2 (66,7%)	3 (16,7%)	20 (52,6%)	1 (33,3%)	26 (41,9%)
2 stopnia	0	4 (22,2%)	12 (31,6%)	1 (33,3%)	17 (27,4%)
3 stopnia	0	0	3 (7,9%)	1 (33,3%)	4 (6,5%)
4 stopnia	0	0	0	0	0
Czas do wystąpienia, mediana (zakres) [dni]	10 (1–19)	2 (1–17)	2 (1–11)	1 (1–4)	2 (1–19)
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]	2 (1–3)	4 (1–22)	5 (1–32)	4,5 (3–7)	5 (1–32)
Użycie tocilizumabu	0	2 (11,1%)	14 (36,8%)	2 (66,7%)	18 (29,0%)
Użycie kortykosteroidów	0	1 (5,6%)	9 (23,7%)	0	10 (16,1%)
Neurotoksyczność					
Ogółem	0	3 (16,7%)	19 (50,0%)	1 (33,3%)	23 (37,1%)
1 stopnia	0	3 (16,7%)	14 (36,8%)	1 (33,3%)	18 (29,0%)
2 stopnia	0	0	4 (10,5%)	0	4 (6,5%)
3 stopnia	0	0	0	0	0
4 stopnia	0	0	1 (2,6%)	0	1 (1,6%)
Czas do wystąpienia, mediana (zakres) [dni]	–	10 (5–22)	5 (1–30)	4 (4–4)	5 (1–30)
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]	–	4 (4–4)	3 (1–62)	2 (2–2)	3 (1–62)
Użycie kortykosteroidów	0	1 (5,6%)	4 (10,5%)	0	5 (8,1%)

Zespół uwalniania cytokin o nasileniu dowolnego stopnia (CRS) zgłoszono u 47 pacjentów (75,8%). Zdarzenia te były przeważnie o nasileniu 1-2 stopnia (n = 43; 69,4%); u 4 pacjentów (6,5%) wystąpiło zdarzenie stopnia 3, a żaden nie zgłosił zdarzenia stopnia ≥ 4 . Częstość występowania CRS dowolnego stopnia ogólnie wzrastała wraz z wielkością dawki, przy czym u 2 z 3 pacjentów (67%) wystąpiło ono przy dawce 50×10^6 , u 7 z 18 (38,9%) przy dawce 150×10^6 , u 35 z 38 (92,1%) przy dawce 450×10^6 i u 3 z 3 (100%) przy dawce 800×10^6 komórek CAR-T. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2 dni, a mediana czasu trwania 5 dni. Tocilizumab i kortykosteroidy stosowano odpowiednio u 29,0% i 16,1% pacjentów.

Nie odnotowano różnic w zdarzeniu CRS ani stopniu nasilenia między kohortami z rozszerzoną dawką i eskalacją dawki. Nie odnotowano żadnych przypadków zespołu aktywacji makrofagów ani limfohistocytozy hemofagocytarnej.

Neurotoksyczność o nasileniu dowolnego stopnia w ciągu 8 tygodni od wlewu zgłoszono u 23 pacjentów (37,1%) i była to głównie neurotoksyczność 1-2 stopnia ($n = 22$; 35,5%), przy czym u 1 pacjenta (1,6%), który otrzymał wlew 450×10^6 komórek CAR-T, wystąpiło zdarzenie neurotoksyczności stopnia 4, odwracalny obrzęk mózgu (rozpoczynające się 11. dnia i trwające do 42. dnia). Nie zgłoszono żadnych przypadków parkinsonizmu ani zespołu Guillaina-Barrégo. Podobnie jak w przypadku częstości występowania CRS, częstość występowania neurotoksyczności wzrastała wraz ze wzrostem wielkości dawek w następujący sposób: brak przy 50×10^6 , 16,7% pacjentów przy 150×10^6 , 50,0% przy 450×10^6 i 33,3% przy 800×10^6 komórek CAR-T. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5 dni po wlewie, a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 3 dni. Kortykosteroidy zastosowano u 5 (8,1%) pacjentów. Neurotoksyczność była podobna w kohortach z eskalacją dawki i z rozszerzaniem dawki.

Zakażenia o nasileniu dowolnego stopnia zgłoszono u 75,8% pacjentów (w tym 22,6% ze zdarzeniami o nasileniu 3-4 stopnia). U ośmiu pacjentów zgłoszono drugie pierwotne nowotwory złośliwe po wlewie ide-cel (zespoły mielodysplastyczne [MDS] i choroba Bowena u 2 pacjentów każdy; rak piersi, czerniak złośliwy, gruczolakorak jelita grubego, rak podstawnokomórkowy i rak pęcherza moczowego wystąpiły u 1 pacjenta, dwa ostatnie zdarzenia wystąpiły u tego samego pacjenta). Obaj pacjenci, u których rozwinął się MDS w trakcie badania, otrzymywali wcześniej leki alkilujące i mieli nieprawidłowości cytogenetyczne (delecje 5q i 7q wykryte w momencie rozpoznania), które są znane jako typowe dla MDS związanego z chemioterapią lekami alkilującymi.

Jeden pacjent zmarł w ciągu 8 tygodni od wlewu ide-cel. Pacjent, u którego wystąpiły zdarzenia CRS 2 stopnia w dniach 1. i 8. (które ustąpiły odpowiednio w dniach 4. i 12.), osiągnął minimalną odpowiedź w dniu 31., wycofał się z leczenia i zmarł w hospicjum z nieznanego przyczyny 51 dni po otrzymaniu ide-cel w dawce docelowej 150×10^6 komórek CAR+ T. Siedmiu kolejnych pacjentów zmarło w ciągu 6 miesięcy (1 z powodu zatrzymania akcji serca i oddechu, którego nie można przypisać ide-cel, i 6 z powodu progresji MM).

7.6 Podsumowanie i wnioski

Badanie *CRB-401* wykazało, że terapia CAR-T skierowana przeciwko BCMA, ide-cel, jest obiecującym leczeniem dla pacjentów z rMM. Terapia charakteryzuje się wysokim odsetkiem odpowiedzi, a także

akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były cytopenie i CRS, które w większości przypadków były możliwe do opanowania.

Długi okres obserwacji w badaniu *CRB-401* pozwolił na identyfikację korelatów długoterminowych odpowiedzi na leczenie, w tym biomarkerów w krwi obwodowej i szpiku kostnym, komórek mononuklearnych krwi obwodowej (PBMC) użytych do produkcji ide-cel oraz fenotypu komórek T w produkcie leczniczym. Analiza korelatów wykazała, że ekspansja komórek CAR-T po infuzji, siła i czas trwania redukcji sBCMA oraz cechy fenotypowe komórek T w produkcie leczniczym wiązały się z trwalszą odpowiedzią na leczenie.

Należy zauważyć, że *CRB-401* było badaniem fazy 1 z niewielką liczbą pacjentów. Potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić te obiecujące wyniki i ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo ide-cel.

8 Idekabtagen wikleucel vs leczenie standardowe – porównania pośrednie

8.1 Opis metodyki

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dodatkowo trzy analizy, prezentujące porównania pośrednie terapii idekabtagenem wikleucelu (ide-cel) z terapią standardową (SoC) w poszukiwanej populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym: *Jagannath 2021*, *Maciel 2024* i *Shah 2022a*. Ze względu na dużą liczbę potencjalnych komparatorów wchodzących w zakres leczenia standardowego, pomimo dostępności wiarygodnego badania RCT opisano również te wyniki.

W publikacji *Jagannath 2021* scharakteryzowano retrospektywne badanie obserwacyjne *KarMMa-RW*, oceniające różne terapie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, eksponowanych na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38. Badanie *KarMMa-RW* zostało zaprojektowane w taki sposób, aby charakterystyka ocenianych pacjentów była jak najbardziej zbliżona do cech populacji włączonej do jednoramiennego badania klinicznego II fazy – *KarMMa*. W tym celu m.in. zastosowano kryteria selekcji zgodne z wymaganiami określonymi na etapie rekrutacji pacjentów do próby *KarMMa*. Następnie, zestawiono wyniki badania *KarMMa-RW* z wynikami uzyskanymi w badaniu *KarMMa*.

Z kolei, celem publikacji *Maciel 2024* było przedstawienie możliwości wykorzystania metody *multilevel network meta-regression* (ML-NMR) w analizie punktów końcowych typu „czas do zdarzenia”, na przykładzie oceny przeżycia całkowitego wśród otrzymujących różne terapie pacjentów z opornym na leczenie lub nawracającym szpiczakiem plazmocytowym. W wyniku wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego w lipcu 2021, nie zidentyfikowano żadnych badań RCT, spełniających przyjęte kryteria selekcji (przegląd opracowano przed opublikowaniem wyników m.in. badania RCT *KarMMa-3*). Do analizy włączono jednak trzy jednoramienne badania kliniczne (*KarMMa*, *STORM-2*, *DREAMM-2*), oceniające następujące terapie, zarejestrowane przez FDA: idekabtagen wikleucel, selineksor + deksametazon i belantamab mafodotin oraz dwa retrospektywne badania obserwacyjne, oceniające różnorodne terapie standardowe stosowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *KarMMa-RW* i *MAMMOTH* (wymienione badania obserwacyjne zostały wybrane ze względu na największą liczebność analizowanych populacji, opublikowanie wyników w pełnym tekście oraz dostępność wyników dla punktów końcowych typu „czas do przeżycia” [krzywe Kaplana-Meiera]). Na podstawie dostępnych danych, autorzy skonstruowali dwa „sztuczne badania RCT” (*artificial RCTs*), łączące dane z badań RCT oraz badań

przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, pomijając występujące pomiędzy badaniami różnice w zakresie czynników prognostycznych. W ten sposób utworzono analizę porównującą ide-cel z SoC w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badań *KarMMa* i *KarMMa-RW* oraz trójramienną analizę dla selineksoru z deksametazonem, belantamabu mafodotin i SoC w oparciu o zagregowane dane z 2 badań jednoramiennych (*DREAMM-2*, *STORM-2*) i jednego badania obserwacyjnego – *MAMMOTH*. Autorzy podali, że ze względu na brak dostępnych danych dla indywidualnych pacjentów ze strony badania *MAMMOTH*, nie uwzględniono go w porównaniu z ide-cel łącznie z *KarMMa-RW*. Dla analizy własnej istotne było jedynie porównanie ide-cel z SoC (analiza na podstawie badań *KarMMa* i *KarMMa-RW*), nie ekstrahowano danych dla pozostałych porównań i interwencji.

Z kolei, w publikacji *Shah 2022a* przedstawiono wyniki porównania pośredniego ide-cel vs SoC, przeprowadzonego metodą *unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison*, w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania *KarMMa* i zagregowane, opublikowane wyniki dla pacjentów włączonych do retrospektywnego badania obserwacyjnego *MAMMOTH* (badanie zidentyfikowane w wyniku wcześniej przeprowadzonego przeglądu systematycznego przeglądu literatury).

We wszystkich analizach porównujących ide-cel vs SoC wykorzystano jednoramienne badanie *KarMMa* (ide-cel), które następnie porównano z jednym z następujących retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających różnorodne terapie standardowe, stosowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *KarMMa-RW* (*Jagannath 2021*, *Maciel 2024*) lub *MAMMOTH* (*Shah 2022a*).

Podstawowe informacje dotyczące metodyki wymienionych badań oraz danych wykorzystanych w analizach przeprowadzonych przez autorów zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 114. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ide-cel vs SoC (Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a).

Przykładowy wielowierszowy nagłówek	Jagannath 2021		Maciel 2024		Shah 2022a	
	ide-cel	SoC	ide-cel	SoC	ide-cel	SoC
Włączone badanie	KarMMa	KarMMa -RW	KarMMa	KarMMa -RW	KarMMa	MAMMOTH
Metodyka badania	Wieloośrodkowe, otwarte, badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej	Wieloośrodkowe, retro-spektywne badanie obserwacyjne	Wieloośrodkowe, otwarte, badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej	Wieloośrodkowe, retro-spektywne badanie obserwacyjne	Wieloośrodkowe ¹ , otwarte, badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej	Wieloośrodkowe ² , retro-spektywne badanie obserwacyjne
Ramy czasowe badania:	DCO: 30.10.2019	DCO: 30.10.2019	data rozpoczęcia badania: 13.12.2017 data ukończenia badania: 21.12.2020 (24-miesięczna obserwacja)	DCO: 30.10.2019	data rozpoczęcia badania: 13.12.2017 analiza pierwotna, DCO: 14.01.2020 analiza uaktualniona, DCO: 07.04.2020	okres zbierania danych: styczeń 2017 – czerwiec 2018
Okres obserwacji	mediana: 11,3 mies. ³	mediana: 10,2 mies. ³	bd.	bd.	mediana: 15,4 mies. (zakres: 0,2-24,2)	bd.
Lokalizacja ośrodków uczestniczących	n.r.	Europa, Ameryka Północna	USA, Kanada, Europa (Belgia, Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy)	Europa, Ameryka Północna	USA, Kanada, Europa (Belgia, Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy)	USA
N	128 ⁴	190 ⁶	128 ⁴	190	128 ⁵	249 ⁷
Rodzaj i źródła danych wejściowych	Dane indywidualnych pacjentów (IPD)	Indywidualne dane pacjentów ⁸	Dane indywidualnych pacjentów (IPD)	Dane zintegrowane	Dane indywidualnych pacjentów (IPD)	Dane zintegrowane (dostępne w publikacjach)
Populacja analizy ⁹	- populacja leczona ide-cel: N = 128 - podgrupa chorych, którym podano ide-cel w dawce docelowej 450 × 10⁶ kom. CAR+ T: N = 54	N = 190	N = 128	N = 190	- N = 128 - ESS = 67, populacja dopasowana do populacji badania MAMMOTH¹⁰	N = 249
Punkty końcowe	ORR; odsetek pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub lepszą, PFS, OS, DoR, TTR			OS	ORR, PFS, OS	

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

n.r. – nie raportowano; dotyczy danych nie przedstawionych w publikacji, bez względu na ich dostępność w innych źródłach. bd. – brak danych.

- 1 20 ośrodków;
- 2 14 ośrodków akademickich w USA;
- 3 w publikacji *Jagannath 2021* podano, że w grupie ide-cel mediana obserwacji była równa 13,3 mies. – jest to mediana obserwacji dla DCO 14.01.2020; dodatkowo podano, że mediana obserwacji pod kątem PFS wyniosła 12,9 mies. (zakres: 0,2-21,2), a dla OS: mediana była równa 14,4 mies. (dotyczy wciąż żyjących pacjentów), z kolei w grupie SoC: mediana obserwacji pod kątem PFS była równa 11,1 mies. (zakres: 0,2-24,0), a dla OS – mediana obserwacji była 15,0 mies.
- 4 liczebność populacji pacjentów leczonych ide-cel, uwzględnionych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa;
- 5 liczebność populacji pacjentów leczonych ide-cel, uwzględnionych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa, dodatkowo w analizach wrażliwości uwzględnioną populację obejmującą wszystkich pacjentów włączonych do badania (N=140), oraz podgrupę pacjentów, dla których dawka docelowa ide-cel była równa 450×10^6 kom. CAR+T (N=54);
- 6 liczebność kohorty uwzględnionej w analizie głównej, opisywana przez autorów jako *eligible RRMM cohort*.
- 7 liczebność populacji uwzględnionej w analizie, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 schemat leczenia SoC, po zakwalifikowaniu do badania; całkowita liczebność populacji pacjentów włączonych do badania, N=275;
- 8 odpowiednie dane, dotyczące pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zaczerpnięto z: dokumentacji medycznej z wybranych ośrodków klinicznych zlokalizowanych w Ameryce Północnej i Europie, z amerykańskiego rejestru Connect® MM Registry oraz z innych, zewnętrznych baz danych (COTA, Flatiron, GRN, M2Gen);
- 9 liczebność populacji uwzględnionych w analizach głównych;
- 10 dodatkowo w analizach wrażliwości oceniano następujące populacje: populacja ogólna badania *KarMMa*, bez względu na otrzymanie leczenia (N=140, ESS=75) oraz podgrupa chorych, którym podano ide-cel w dawce docelowej 450×10^6 kom. CAR+ T (N=54, ESS=33).

We wszystkich opisywanych analizach dane dotyczące ocenianej interwencji (ide-cel) pochodziły z wieloośrodkowego, jednoramiennego badania klinicznego – *KarMMa* (badanie opisano szczegółowo w niniejszej analizie klinicznej). Rekrutację pacjentów do badania rozpoczęto 13 grudnia 2017, 20 ośrodków uczestniczących było zlokalizowanych w USA, w Kanadzie i w Europie (Belgia, Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy). We wszystkich analizach wykorzystano indywidualne dane pacjentów włączonych do badania *KarMMa*. W poszczególnych publikacjach uwzględniono dane dla różnych okresów obserwacji: w analizie *Jagannath 2021* przyjęto datę odcięcia danych 30 października 2019, a w analizie *Shah 2022a* uwzględniono dane dla dłuższego okresu obserwacji, przy medianie równej 15,4 miesiąca (data odcięcia danych 7 kwietnia 2020).

W analizach *Jagannath 2021* i *Maciel 2024* ze strony komparatora – leczenia standardowego (SoC) wykorzystano wyniki badania *KarMMa-RW*. *KarMMa-RW* to wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, wykorzystujące dane pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w wybranych ośrodkach w Europie i Ameryce Północnej. Publikacja *Jagannath 2021* stanowiła jednocześnie główną publikację prezentującą metodykę i wyniki badania *KarMMa-RW*, jej autorzy zaczerpnęli odpowiednie dane, dotyczące pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej bezpośrednio z dokumentacji medycznej z wybranych ośrodków klinicznych, z rejestru Connect® MM Registry oraz z innych, zewnętrznych baz danych (COTA, Flatiron, GRN, M2Gen), a następnie zintegrowali odnalezione dane i poddali je analizie. Wykorzystano dane dla daty odcięcia danych 30.10.2019, mediana okresu obserwacji była równa 10,2 miesiąca. Z kolei, w analizie *Maciel 2024* wykorzystano ponownie dane pacjentów włączonych do badania *KarMMa-RW*, zidentyfikowanego w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego.

W analizie *Shah 2022a* dane dotyczące terapii standardowych zaczerpnięto z badania *MAMMOTH*, zidentyfikowanego poprzez systematyczny przegląd badań (wykorzystano zagregowane, opublikowane dane). Badanie *MAMMOTH* zostało wybrane jako największe, niezależnie przeprowadzone badanie RWE oceniające różne terapie standardowe stosowane w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38. Dodatkowo, dla badania *MAMMOTH* opublikowane zostały dane dotyczące punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” (krzywe Kaplana-Meiera), a badanie charakteryzowało się najwyższą jakością w ocenie wg narzędzia *Downs and Black*. Autorzy zwracają uwagę, że ze względu na fakt, że badanie to zostało opublikowane w 2019 roku, jest prawdopodobne, że schematy leczenia otrzymane przez pacjentów odzwierciedlają terapie standardowe stosowane wówczas w rutynowej praktyce klinicznej na tym etapie leczenia (w USA). Ze względu na brak możliwości porównania

ide-cel z SoC przez wspólną interwencję, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą *unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison*. Z uwagi na to, że z badania *MAMMOTH* dostępne były jedynie dane zagregowane, przeprowadzono porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC, w której populację z badania *KarMMa* dopasowano do kohorty z badania *MAMMOTH*.

We wszystkich opisywanych analizach, populację wejściową z badania *KarMMa* stanowiła licząca 128 chorych populacja leczona ide-cel. Liczebność odpowiednich populacji ze strony komparatora była równa 190 chorych (dla badania *KarMMa-RW*) oraz 249 chorych (dla badania *MAMMOTH*). Zaplanowano ocenę następujących punktów końcowych: ORR; odsetek pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub lepszą, PFS, OS, DoR i/lub TTR.

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

We wszystkich opisywanych analizach, ze strony ide-cel wykorzystano badanie *KarMMa*. Do badania włączano dorosłych pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 metody leczenia przeciwnowotworowego ze stwierdzoną opornością na ostatnią terapię stosowaną przed włączeniem do badania (oporność definiowano jako wystąpienie udokumentowanej progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia, tj. przyjęcia ostatniej dawki leku). Wymagano, aby wcześniejsze terapie obejmowały zastosowanie inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego i przeciwciała anty-CD38. Do badania kwalifikowano pacjentów z chorobą mierzalną, zdefiniowaną zgodnie z kryteriami odpowiednimi dla szpiczaka plazmocytoowego oraz ze stanem sprawności wg ECOG równym 0 lub 1.

W analizach *Jagannath 2021* i *Maciel 2024* jako badanie oceniające terapie standardowe stosowane w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego uwzględniono badanie *KarMMa-RW*.

Szczegółowe informacje dotyczące procesu selekcji pacjentów do badania *KarMMa-RW* przedstawiono w publikacji *Jagannath 2021*. Odpowiednie dane, dotyczące pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zaczerpnięto z następujących źródeł: dokumentacja medyczna z wybranych ośrodków klinicznych zlokalizowanych w Ameryce Północnej i Europie, amerykański rejestr Connect® MM Registry oraz inne, zewnętrzne bazy danych (COTA, Flatiron, GRN, M2Gen). Zbieranie danych miało charakter retrospektywny.

Na pierwszym etapie selekcji, zidentyfikowano szeroką kohortę, obejmującą pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających następujące kryteria: wiek ≥ 18 lat, udokumentowane rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego, wcześniejsze leczenie ≥ 3 schematami leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anty-CD38 (otrzymane 16 listopada 2015 r. lub później, czyli w dniu rejestracji daratumumabu przez FDA). Należy zaznaczyć, że leczenie indukcyjne z lub bez przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych oraz z lub bez terapii podtrzymującej uznawano za jeden schemat leczenia. Wymagano, aby pacjenci w tej kohorcie otrzymali ≥ 3 wcześniejsze metody leczenia przed dniem 30 września 2018 r., co miało zapewnić wystarczający okres obserwacji. Dodatkowo, dla każdego schematu wymagano otrzymania ≥ 2 następujących po sobie cykli leczenia, z wyjątkiem sytuacji, gdy najlepszą odpowiedzią dla danego schematu była progresja choroby. Wykluczano pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dowolną terapię ukierunkowaną na BCMA lub terapię genową. Następnie, spośród analizowanej kohorty wybrano pacjentów, u których stwierdzono oporność na ostatni schemat leczenia przeciwszpiczakowego stosowany przed włączeniem do badania (oporność definiowano jako stwierdzenie udokumentowanej progresji choroby podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku). Dalsza selekcja pozwoliła na wyłonienie grupy pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 terapię po stwierdzeniu oporności na poprzedni schemat leczenia.

Następnie, dla tej grupy chorych zastosowano bardziej szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zgodne z wymaganiami określonymi na etapie rekrutacji pacjentów do badania *KarMMa*. Wymagano, aby pacjenci mieli chorobę mierzalną, ≥ 1 udokumentowaną ocenę zaawansowania choroby, prowadzoną po wystąpieniu oporności na poprzednio stosowane leczenie lub udokumentowany zgon oraz aby rozpoczęli stosowanie kolejnej terapii 30.09.2018 lub wcześniej. Wykluczano m.in. chorych ze stanem sprawności ECOG ≥ 2 lub z wybranymi chorobami współistniejącymi (w tym: nieadekwatna czynność nerek i/lub szpiku kostnego, kolejny nowotwór pierwotny wymagający leczenia w ciągu ostatnich 3 lat lub klinicznie istotna patologia ośrodkowego układu nerwowego – aktualnie lub w historii). W ten sposób wybrano liczącą 190 chorych kohortę uwzględnioną w prowadzonych przez autorów analizach, opisywaną jako *eligible RRMM cohort*.

Wymienione powyżej kryteria selekcji dotyczące rozpoznania, wcześniejszego leczenia, stanu ogólnego pacjenta i chorób współistniejących były zgodne z kryteriami selekcji pacjentów do badania klinicznego *KarMMa* – należy zaznaczyć, że zastosowanie zgodnych kryteriów włączenia/wykluczenia zostało zaplanowane już na etapie projektowania badania *KarMMa-RW*.

W analizie *Shah 2022a* uwzględnione inne badanie RWE oceniające różnorodne schematy leczenia standardowego nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego – badanie *MAMMOTH*.

Do badania włączano pacjentów z opornym na leczenie lub nawracającym szpiczakiem plazmocytowym, którzy byli wcześniej leczeni daratumumabem lub izatuksymabem (ostatnia linia leczenia przed włączeniem do badania). Wymagano stwierdzenia oporności na jeden z wymienionych leków, przy czym oporność definiowano jako wystąpienie udokumentowanej progresji choroby, zgodnie z kryteriami IMWG, podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku). Nie zastosowano innych kryteriów włączenia dotyczących wcześniejszego leczenia. Na etapie kwalifikacji pacjentów do badania nie określono również wymagań dotyczących wieku, stanu sprawności ani chorób współistniejących pacjentów. Do badania *KarMMa* kwalifikowano pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdzono oporność na poprzednio stosowane leczenie.

Zarówno do badania *KarMMa*, jak i do badania *MAMMOTH* kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem RRMM, u których stwierdzono oporność na ostatnie stosowane leczenie, jednak wymagania dotyczące rodzaju wcześniejszych terapii, określone dla obu badań nie były w pełni zgodne. Dodatkowo, należy zauważyć, że kryteria selekcji pacjentów do badania *MAMMOTH* zostały sformułowane dość ogólnie, co jest charakterystyczne dla większości badań prowadzonych w oparciu o dane pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W kolejnej tabeli przedstawiono kryteria selekcji pacjentów do badań *KarMMa-RW* i *MAMMOTH* oraz zestawiono je z najważniejszymi kryteriami włączenia/wykluczenia do badania *KarMMa*.

Tabela 115. Zestawienie kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do analizowanych badań; ide-cel vs SoC (Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a, Munshi 2021).

Kryteria selekcji	KarMMa [^]	KarMMa-RW ¹	MAMMOTH
	Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a	Jagannath 2021, Maciel 2024	Shah 2022a
Kryteria włączenia			
Wiek	≥18 lat	≥18 lat	Brak
Rozpoznanie	Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka plazmocyto- wego	Szpiczak plazmocytowy	Szpiczak plazmocytowy
Progresja i wcześniejsze leczenie	- Wcześniejsze otrzymanie ≥3 linii leczenia szpiczaka plazmocyto- wego, w tym inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem anti-CD38[#] - Dla każdego schematu, wymagano podania ≥2 kolejnych cykli leczenia, z wyjątkiem sytuacji, gdy najlepszą odpowiedzią na leczenie była progresja choroby - Oporność na poprzednio stosowane leczenie, definiowana jako wystąpienie udokumentowanej progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia (tj. przyjęcia ostatniej dawki leku), dla ostatniej terapii przeciwszpiczakowej stosowanej przed włączeniem do badania - Choroba mierzalna, spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów (stężenie białka M w surowicy ≥1,0 g/dl lub stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24 h lub w teście badającym wolne lekkie łańcuchy immunoglobulin w surowicy: stężenie wolnych łańcuchów lekkich ≥10 mg/dl (100 mg/l), przy nieprawidłowym stosunku łańcuchów lekkich kappa/lambda)	- Wcześniejsze leczenie ≥3 schematami leczenia², w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38^{3, #} - Dla każdego schematu leczenia wymagano przebycia ≥2 następujących po sobie cykli terapii, z wyjątkiem sytuacji, gdy najlepszą odpowiedzią na leczenie była progresja choroby - Oporność na ostatni schemat leczenia (oporność definiowano jako wystąpienie udokumentowanej progresji choroby podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia (tj. przyjęcia ostatniej dawki leku), dla ostatniej terapii przeciwszpiczakowej stosowanej przed włączeniem do badania[#] - Otrzymanie ≥1 terapii po stwierdzeniu oporności na poprzednie leczenie (rozpoczęcie leczenia 30.09.2018 lub wcześniej) - Choroba mierzalna (definiowana jako stężenie białka monoklonalnego ≥1,0 g/dl w surowicy i ≥200 mg w dobowej zbiorce moczu i/lub poziom wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy ≥10 mg/dl, przy nieprawidłowym stosunku łańcuchów lekkich ≥1 udokumentowana ocena zaawansowania choroby, prowadzona po wystąpieniu oporności na	- Brak kryteriów włączenia odnośnie wcześniej otrzymanego leczenia - Wcześniejsze stosowanie daratumumabu lub izatuk-symabu w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego RRMM (czas trwania leczenia: ≥4 tygodnie) - Oporność na daratumumab lub izatuk-symab, stosowane w ostatniej linii leczenia (oporność definiowano jako: udokumentowana progresja choroby, definiowana zgodnie z kryteriami IMWG, występująca podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kryteria selekcji	KarMMa ^A	KarMMa-RW ^A	MAMMOTH
	Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a	Jagannath 2021, Maciel 2024	Shah 2022a
		poprzednio stosowane leczenie lub udokumentowany zgon (którekolwiek wystąpi wcześniej)	
ECOG	0-1	0-1	Brak
Kryteria wykluczenia			
Przebieg choroby i wcześniejsze leczenie	- Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe oparte na terapii genowej lub przeciwnowotworowa terapia komórkowa oceniana w badaniach, lub terapia ukierunkowana na BCMA - Odosobniony guz plazmocytowy lub szpiczak niewydzielający, bez dowodów na obecność choroby mierzalnej		- Otrzymania terapii anty-BCMA lub terapii genowej - Odosobniony guz plazmocytowy, bez dowodów na obecność choroby mierzalnej - Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez szpiczaka plazmocytowego
Choroby współistniejące	- Aktualnie lub w historii: klinicznie istotna choroba ośrodkowego układu nerwowego⁴ - Aktualnie lub w historii: białaczka plazmocytowa, makroglobulinemia Waldenstroma, zespół POEMS (tj. polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, obecność białka monoklonalnego i zmiany skórne), lub klinicznie istotna amyloidozą. - Kolejny nowotwór pierwotny, jeśli w ciągu ostatnich 3 lat wymagane było stosowanie leczenia lub nie osiągnięto całkowitej remisji. Dopuszczano następujące wyjątki: skutecznie wyleczony rak podstawnowodukowy bez przerzutów lub płaskonabłonkowy rak skóry, lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>, lub rak piersi <i>in situ</i>, lub przypadkowe stwierdzenie w badaniu histologicznym raka gruczołu krokowego (T1a lub T1b wg klasyfikacji TNM), lub możliwy do wyleczenia rak gruczołu krokowego. - Nieadekwatna czynność nerek, definiowana jako CrCl $\leq$ 45 ml/min (oszacowany za pomocą wzoru Cockcroft-Gault).		- Aktualnie lub w historii: klinicznie istotna patologia ośrodkowego układu nerwowego - Aktualnie lub w historii: białaczka plazmocytowa - Kolejny nowotwór pierwotny, wymagający leczenia w ciągu ostatnich 3 lat, bez osiągnięcia całkowitej remisji - Nieadekwatna czynność nerek /lub szpiku kostnego - Utrzymujące się choroby wątroby, serca i płuc

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kryteria selekcji	<i>KarMMa[^]</i>	<i>KarMMa-RW[^]</i>	<i>MAMMOTH</i>
	<i>Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a</i>	<i>Jagannath 2021, Maciel 2024</i>	<i>Shah 2022a</i>
	- Nieadekwatna czynność szpiku kostnego definiowana jako ANC <1000 kom./mm³ przy braku wspomagania czynnikami wzrostu (stosowanie filgrastimu w ciągu 7 dni lub pegfilgrastimu w ciągu 14 dni od skringingu) i liczba płytek krwi <50 000 mm³ przy braku wspomagania transfuzjami (przetoczenie płytek krwi w ciągu 7 dni od skringingu). - Nieadekwatna czynność płuc definiowana jako saturacja (SaO₂) <92% podczas wentylacji powietrzem. - Frakcja wyrzutowa lewej komory < 45% uwidoczona w badaniu echokardiograficznym lub w wielobramkowym skanie akwizycji (MUGA). - Nieadekwatna czynność wątroby definiowana jako AST i/lub ALT >2,5 × GGN i bilirubina całkowita >1,5 × GGN (z wyjątkiem podwyższenia bilirubiny z powodu zespołu Gilberta, przy bilirubinie bezpośrednio $\leq 1.5 \times \text{GGN}$).		
Inne	Kryterium włączenia stanowił stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1	Stan sprawności wg ECOG ≥ 2 w momencie oceny wyjściowej, tj. wystąpienia oporności na ostatni schemat leczenia	—

[^] w publikacjach *Jagannath 2021, Maciel 2024 i Shah 2022a* nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *KarMMa*; najważniejsze kryteria selekcji, istotne dla zestawienia z odpowiednimi kryteriami włączenia/wykluczenia pacjentów do badań *KarMMa-RW* i *MAMMOTH*, które przedstawiono w niniejszej tabeli zostały uzupełnione przez informacje z publikacji głównej do badania *KarMMa – Munshi 2021*;

- liczebność grupy na kolejnych etapach selekcji: 1949 – dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym; u których zastosowano ≥ 3 schematy leczenia (w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciała anti-CD38), 1171 – pacjenci ze stwierdzoną opornością na poprzednio stosowaną terapię; 528 – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 terapię po stwierdzeniu oporności na poprzednio stosowane leczenie; 190 – liczebność kohorty uwzględnionej w analizie, spełniającej dodatkowe kryteria selekcji zgodne z wymaganiami określonymi na etapie rekrutacji pacjentów do badania *KarMMa* oraz z odpowiednimi kryteriami IMWG.
- leczenie indukcyjne z lub bez przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych oraz z lub bez terapii podtrzymującej uznawano za jeden schemat leczenia
- pacjenci powinni otrzymać przeciwciała anti-CD38 16 listopada 2015 r. lub później, czyli w dniu rejestracji daratumumabu przez FDA. Wymagano otrzymania wszystkich ≥ 3 wcześniejszych linii leczenia, przed 30 września 2018, co miało zapewnić wystarczający okres obserwacji pacjentów.
- w tym: rozpoznana padaczka, napady padaczkowe, niedowłady lub porażenia, afazja, udar mózgu, krwotok podopajęczynkowy i inne krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, poważne urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczne zespoły mózgowo, lub psychoza. (kryterium nie odnosi się do pacjentów poddawanych ponownej terapii ide-cel, z wyjątkiem neurotoksyczności 4 stopnia obserwowanej podczas wcześniejszego leczenia ide-cel).

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizach *Jagannath 2021* i *Maciel 2024* zestawiono następujące populacje: 128 pacjentów leczonych ide-cel z badania *KarMMa* vs 190 chorych włączonych do kohorty badania *KarMMa-RW*.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki wyjściowe wymienionych populacji (ze względu na różnice w raportowaniu danych przez autorów obu analiz, zaprezentowano dane zaczerpnięte z obu źródeł). Należy zaznaczyć, że ocenę wyjściową pacjentów włączonych do badania *KarMMa* prowadzono w ciągu 72h przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej stosowanej przed infuzją ide-cel. Z kolei, w badaniu *KarMMa-RW* jako punkt wyjściowy przyjęto moment stwierdzenia oporności na poprzednio stosowany schemat leczenia (tym samym: moment spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania). Informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych u tych pacjentów zbierano w ciągu 3 miesięcy po wystąpieniu oporności, jednak przed rozpoczęciem stosowania kolejnej linii leczenia.

Tabela 116. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *KarMMa* i *KarMMa-RW*, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*, *Maciel 2024*).

Parametr	<i>Jagannath 2021</i> ¹		<i>Maciel 2024</i>	
	<i>KarMMa</i> , populacja leczona ide-cel N=128	<i>KarMMa-RW</i> N=190	<i>KarMMa</i> N=128	<i>KarMMa-RW</i> N=190
Wiek				
Mediana (zakres) [lata]	60,5 (33,0–78,0)	64,0 (35,0–91,0)	60,5 (33–78)	64 (35–91)
Płeć, n (%)				
Mężczyźni	76 (59,4%)	111 (58,4%)	76 (59,4%)	111 (58,4%)
Rasa, n (%)				
Biała	n.r.	n.r.	103 (80,5%)	131/165 (79,4%)
Inna	n.r.	n.r.	-	25/190 (13,2%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)				
0	57 (44,5%)	29 (15,3%)	57/124 (46,0%)	29/101 (28,7%)
1	68 (53,1%)	72 (37,9%)	68/124 (54,8%)	72/101 (71,3%)
2	3 (2,3%) ²	0 (0,0%)	3/124 (2,4%)	0/101 (0,0%)
Brakujące dane	0 (0,0%)	89 (46,8%)	4/128 (3,1%)	89/190 (46,8%)
Stopień zaawansowania klinicznego wg R-ISS, n (%)				
I	14 (10,9%) ³	0 (0,0%) ³	14/125 (11,2%)	0/57 (0,0%) ⁴
II	90 (70,3%) ³	50 (26,3%) ³	90/125 (72,0%)	50/57 (87,7%) ⁴
III	21 (16,4%) ³	7 (3,7%) ³	21/125 (16,8%)	7/57 (12,3%) ⁴
Nieemożliwe do oceny	3 (2,3%) ³	133 (70,0%) ³	3/128 (2,3%)	133/190 (70,0%) ⁴

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Jagannath 2021 ¹		Maciel 2024	
	KarMMa, populacja leczona ide-cel	KarMMa-RW	KarMMa	KarMMa-RW
	N=128	N=190	N=128	N=190
Stopień zaawansowania wg ISS, n (%)				
I	n.r.	n.r.	48 (37,5%)	27/70 (38,6%)
II	n.r.	n.r.	50 (39,1%)	33/70 (47,1%)
III	n.r.	n.r.	30 (23,4%)	10/70 (14,3%)
Brak danych	n.r.	n.r.	0 (0%)	120/190 (63,2%)
Ekspozycja na wcześniejsze leczenie przeciwszpczakowe				
Liczba wcześniejszych schematów leczenia, mediana (zakres)	6,0 (3,0–16,0)	5,0 (3,0–12,0)	6 (3–16)	5 (3–12)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia	3	15 (11,7%)	44 (23,2%)	n.r.
	4	19 (14,8%)	43 (22,6%)	n.r.
	5	22 (17,2%)	45 (23,7%)	n.r.
	6	23 (18,0%)	21 (11,1%)	n.r.
	≥7	49 (38,3%)	37 (19,5%)	n.r.
Liczba wcześniejszych schematów leczenia rocznie	≤1	71 (55,5%)	89 (46,8%)	n.r.
	>1	57 (44,5%)	101 (53,2%)	n.r.
Czas do progresji na ostatnim schemacie leczenia, n (%)	≤4 mies.	n.r.	54 (42,2%)	bd.
	>4 mies.	n.r.	74 (57,8%)	bd.
Terapia pomostowa	n.r.	n.r.	112 (87,5%)	bd.
Oporność na wcześniejsze schematy leczenia, n (%)				
Oporność na pięć leków ⁵	n.r.	n.r.	33 (25,8%)	–
Bortezomib	n.r.	n.r.	78 (60,9%)	bd.
Karfilzomib	n.r.	n.r.	85 (66,4%)	bd.
Iksazomib	n.r.	n.r.	28 (22%)	bd.
Talidomid	n.r.	n.r.	22 (17%)	bd.
Lenalidomid	n.r.	n.r.	97 (75,8%)	bd.
Pomalidomid	n.r.	n.r.	100 (78,1%)	bd.
Elotuzumab	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Daratumumab	n.r.	n.r.	109 (85%)	bd.
Izatuksymab	n.r.	n.r.	13 (10%)	bd.
Lek immunomodulujący	126 (98,4%)	142 (74,7%)	–	142 (74,7%)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr		Jagannath 2021 ¹		Maciel 2024	
		KarMMa, populacja leczona ide-cel	KarMMa-RW	KarMMa	KarMMa-RW
		N=128	N=190	N=128	N=190
Inhibitor proteasomu		116 (90,6%)	122 (64,2%)	–	122 (64,2%)
Przeciwciało anty-CD38		120 (93,8%)	162 (85,3%)	120 (93,8%)	162 (85,3%)
Choroba oporna na dwie klasy leków (lek Immuno-modulujący i inhibitor proteasomu)		114 (89,1%)	102 (53,7%)	n.r.	n.r.
Choroba oporna na trzy klasy leków (lek Immuno-modulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38)		108 (84,4%)	82 (43,2%)	108 (84,4%)	82 (43,2%)
Karfilzomib, pomalidomid i daratumumab		n.r.	n.r.	56 (43,8%)	bd.
Karfilzomib, pomalidomid i lenalidomid, daratumumab		n.r.	n.r.	45 (35,2%)	bd.
Bortezomibu, karfilzomib, pomalidomid i daratumumab		n.r.	n.r.	35 (27,3%)	bd.
Oporność na ostatni stosowany schemat leczenia		n.r.	n.r.	128 (100%)	bd.
Inne					
Wcześniej-sze HSCT, n (%)	Ogółem	n.r.	n.r.	120 (93,8%) ⁶	134 (70,5%)
	1	76 (59,4%)	101 (53,2%)	n.r.	n.r.
	>1	44 (34,4%)	33 (17,4%)	n.r.	n.r.
Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)		Wysokiego ryzyka: 45 (35,2%) Inne niż wysokiego ryzyka: 66 (51,6%) Nie do oceny/brak danych: 17 (13,3%)	Wysokiego ryzyka: 57 (30,1) Inne niż wysokiego ryzyka: 24 (12,6) Nie do oceny/brak danych: 109 (57,4%)	Wysokiego ryzyka ⁷ : 45/111 (40,5) Brak danych: –	Wysokiego ryzyka ⁷ : 57/81 (70,4%) Brak danych: 109/190 (57,4%)
Czas od początkowej diagnozy, mediana (zakres) [lata]		6,0 (1,0–17,9)	4,2 (0,4–17,7)	6 (1–17,9)	4,2 (0,4–17,7)
Obecność plazmocytoza, n (%)		50 (39,1%)	21 (11,1%)	n.r.	n.r.
Choroba pozaszpikowa	Obecna	n.r.	n.r.	50 (39,1%) ⁸	21/71 (29,6%) ⁹
	Brak danych	n.r.	n.r.	–	119/190 (62,6%)
Czynność nerek	<60 ml/min	n.r.	n.r.	19 (14,8%)	22/97 (22,7%)
	≥60 ml/min	n.r.	n.r.	–	75/97 (77,3%)
	Brak danych	n.r.	n.r.	–	93/190 (48,9%)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Jagannath 2021 ¹		Maciel 2024	
	KarMMa, populacja leczona ide-cel	KarMMa-RW	KarMMa	KarMMa-RW
	N=128	N=190	N=128	N=190
≥60% plazmacytów w szpiku kostnym, n (%)	n.r.	n.r.	15/121 (12,4%)	bd.
Zmiany w obrębie kości, n (%)	n.r.	n.r.	110/125 (88%)	104/120 (87%)
Stężenie wapnia, mediana (zakres) [mmol/l]	n.r.	n.r.	2,38 (1,98-3,48)	2,34 (1,99-3,77)
Stężenie albuminy w surowicy, mediana zakres	n.r.	n.r.	3,7 (1,6-5)	bd.

n.r. – nie raportowano. Dane nieprzedstawione przez autorów publikacji, bez względu na dostępność danych w publikacjach źródłowych do badań.

- 1 dodatkowo w publikacji *Jagannath 2021* przedstawiono charakterystykę wyjściową kohorty obejmującej wszystkich pacjentów z opornością na poprzednio stosowane leczenie (n=1171), ta grupa chorych nie została uwzględniona w porównaniu z *KarMMa*, w związku z czym nie ekstrahowano odpowiednich danych.
- 2 ocena wyjściowa była prowadzona przed wlewem ide-cel. W okresie pomiędzy skryningiem i oceną wyjściową, stan sprawności oceniany wg ECOG pogorszył się do 2 u 3 pacjentów włączonych do badania *KarMMa*
- 3 obliczono wykorzystując wyjściowe wartości stężenia albuminy i β 2-mikroglobuliny
- 4 ocena wyjściowa, w momencie włączenia do badania.
- 5 wg *Shah 2022a* definiowana jako oporność na: 1 przeciwciało anty-CD38, 2 leki z grupy inhibitorów proteasomu i 2 leki immunomodulujące; wg *Maciel 2024*: oporność na bortezomib, karfilzomib, pomalidomid, lenalidomid, i daratumumab (*KarMMa*);
- 6 dotyczy wyłącznie auto-HSCT;
- 7 w badaniu *KarMMa*: del(17p), t(4;14), t(14;16), 17p13del; w badaniu *KarMMa-RW*: del(17p); t(4;14); t(4;16); 1q211 i
- 8 definiowana jako obecność okołoszpikowych zmian nowotworowych, w tkance miękkich lub zmian w tkance miękkich, rozprzestrzeniających się poza szpik kostny;
- 9 definiowana jako obecność plazmocytoza.

Mediana wieku była równa 60,5 lat w badaniu *KarMMa* i 64,0 lat w badaniu *KarMMa-RW*, a odsetki pacjentów płci męskiej wynosiły odpowiednio 59,4% i 58,4%. Zdecydowana większość pacjentów włączonych do obu porównywanych badań miała dobry stan sprawności (równy 0 lub 1 wg ECOG). Mediana wcześniejszych schematów leczenia była równa 6 dla badania *KarMMa* oraz 5 dla *KarMMa-RW*. Pewne parametry wskazywały na bardziej intensywne leczenie otrzymane przez pacjentów włączonych do *KarMMa* względem *KarMMa-RW*: odsetki pacjentów, którzy otrzymali siedem lub więcej schematów leczenia wyniosły kolejno 38,3% oraz 19,5%. Dodatkowo, w populacji badania *KarMMa* częściej niż w kohorcie *KarMMa-RW* obserwowano chorobę oporną na dwie lub trzy klasy leków, odpowiednio 89,1% vs 53,7% oraz 84,4% vs 43,2%.

W kontekście niektórych charakterystyk wyjściowych, pewnym ograniczeniem są dość duże odsetki pacjentów włączonych do badania *KarMMa-RW*, dla których brakowało odpowiednich danych, umożliwiających ocenę stanu pacjenta i charakterystyki klinicznej choroby.

Autorzy analizy *Maciel 2024* wykorzystali dostępne dane dotyczące pacjentów włączonych do badań *KarMMa* i *KarMMa-RW*, konstruując tym samym „sztuczne” badanie RCT z prostym porównaniem ide-cel vs SoC. Następnie, dane uwzględniono w analizie wykorzystującej metodę *multilevel network meta-regression* (ML-NMR), z dopasowaniem względem wieku, liczby wcześniejszych schematów leczenia i statusu oporności na zastosowane terapie.

Z kolei, autorzy analizy *Jagannath 2021*, w celu zniesienia obserwowanych różnic, przeprowadzili dopasowanie porównywanych kohort, przy zastosowaniu odpowiednich metod statystycznych – wyniki podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 117. Dopasowanie porównywanych populacji; analiza *Jagannath 2021*; ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*).

zmienna	Przed dopasowaniem			Po zbalansowaniu różnic za pomocą IPTW			Po dopasowaniu, za pomocą PSM		
	<i>KarMMa</i> N=128	<i>KarMMa-RW</i> N=190	<i>KarMMa – KarMMa-RW, SMD</i>	<i>KarMMa</i> N=128	<i>KarMMa-RW</i> N=190	<i>KarMMa – KarMMa-RW, SMD</i>	<i>KarMMa</i> N=76-80	<i>KarMMa-RW</i> N=76-80	<i>KarMMa – KarMMa-RW, SMD</i>
Wiek [lata]	59,8	64,5	-0,5068	60,8	62,9	-0,2189	61,7	62,2	-0,0520
Płeć męska, %	60,0%	60,0%	0,0194	60,0%	60,0%	-0,0753	60,0%	60,0%	0,0007
Czas od diagnozy [lata]	6,9	4,9	0,5814	6,3	5,9	0,1289	5,8	5,6	0,0856
Skorygowane	3,0	2,4	0,4302	2,8	2,5	0,2693	2,5	2,5	0,0003

zmienna	Przed dopasowaniem			Po zbalansowaniu różnic za pomocą IPTW			Po dopasowaniu, za pomocą PSM		
	KarMMa N=128	KarMMa-RW N=190	KarMMa – KarMMa-RW, SMD	KarMMa N=128	KarMMa-RW N=190	KarMMa – KarMMa-RW, SMD	KarMMa N=76-80	KarMMa-RW N=76-80	KarMMa – KarMMa-RW, SMD
stężenie wapnia [mmol/l]									
Liczba wcześniejszych schematów leczenia	5,6	4,8	0,5288	5,1	5,1	0,0611	5,3	5,1	0,0851
Liczba wcześniejszych schematów leczenia na rok	1,2	1,3	-0,1423	1,1	1,2	-0,0770	1,2	1,2	0,0148
Choroba oporna na trzy klasy leków ¹ , %	80,0%	40,0%	0,9491	60,0%	60,0%	0,1268	80,0%	80,0%	0,0165

Wartość SMD przekraczająca 0,2 wskazywała na potencjalnie istotny brak równowagi.

W dopasowaniu zastosowano metodę *trimmed stabilized inverse probability treatment weighting*

Nie uwzględniano zmiennych, dla których > 30% chorych w kohorcie KarMMa -RW miało brakujące dane.

1 oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38.

W celu dopasowania porównywanych kohort, autorzy analizy *Jagannath 2021* zastosowali metodę *propensity score trimmed stabilized inverse probability treatment weighting*. W modelowaniu uwzględniono następujące zmienne (wybrane na podstawie ich istotności statystycznej i znaczenia klinicznego): wiek; wyjściowe stężenie albuminy; liczba wcześniejszych schematów leczenia; liczba wcześniejszych schematów leczenia na rok; klirens kreatyniny; oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38; obecność zmian kostnych oraz wyjściowe stężenie wapnia. W przypadku brakujących danych, stosowano wielokrotną imputację.

Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której kohorty KarMMa i KarMMa-RW dopasowano za pomocą techniki *propensity score matching*. Wykorzystano algorytm *greedy nearest neighbor*, dla każdego pacjenta z badania KarMMa przydzielano najbardziej zbliżonego chorego z kohorty KarMMa-RW, w stosunku 1:1. Skutkowało to wybraniem z obu kohort podgrup chorych o najbardziej zbliżonych charakterystykach demograficznych i klinicznych. Wyodrębnione w ten sposób populacje porównywano jedynie w ramach analizy wrażliwości, ze względu na ich ograniczoną liczebność, wahającą się od 76 do 80 chorych dla każdej z grup (pewne różnice dotyczące liczebności analizowanych kohort wynikają z zastosowania wielokrotnej imputacji, generującej wiele zestawów danych wykorzystywanych w dopasowaniu).

Należy zaznaczyć, że przedstawione w publikacji *Jagannath 2021* wyniki dla *KarMMa* dotyczą populacji dopasowanej pod względem wybranych czynników, w związku z czym różnią się od wyników raportowanych w publikacji do badania *KarMMa*.

Z kolei, w analizie *Shah 2022a* uwzględniono populację 249 pacjentów włączonych do badania *MAMMOTH*, którzy otrzymali leczenie standardowe (SoC). Tę populację zestawiono następnie z populacją leczoną ide-cel z badania *KarMMa*. Ze względu na dostępność indywidualnych danych pacjentów jedynie ze strony badania *KarMMa*, autorzy przeprowadzili analizę skorygowaną (MAIC), w której populacja z badania *KarMMa* została dopasowana do charakterystyk wyjściowych populacji z badania *MAMMOTH* (dostępne jedynie dane zagregowane).

W kolejnej tabeli przedstawiono charakterystyki wyjściowe dla populacji leczonej SoC, z badania *MAMMOTH* (N = 249), populacji leczonej ide-cel z badania *KarMMa* (N = 128) oraz populacji z badania *KarMMa*, po dopasowaniu do kohorty *MAMMOTH* (efektywna wielkość próbki, ESS = 67).

Tabela 118. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *KarMMa* i *MAMMOTH*, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*, *Maciel 2024*, *Shah 2022a*).

Parametr	Shah 2022a		
	KarMMa, populacja leczona ide-cel N=128	KarMMa, populacja dopasowana ESS=67	Populacja MAMMOTH N=249
Wiek			
Mediana (zakres) [lata]	60,5 (33-78)	59,7 (38,0-77,3)	65 (27-90)
Podgrupa ≥65 lat, n (%)	45 (35%)	21 (31%)	bd.
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	76 (59%)	43 (64%)	135 (54%)
Rasa, n (%)			
Biała	103 (80%)	53 (79%)	185 (74%)
Czarna	6 (5%)	4 (6%)	38 (15%)
Inna	19 (15%)	10 (15%)	26 (10%) ¹
Stopień zaawansowania wg ISS, n (%)			
I	26/66 (39%) ²	25 (37%) ²	63/212 (30%) ²
II	22/66 (33%) ²	20 (30%) ²	80/212 (38%) ²
III	18/66 (27%) ²	22 (33%) ²	69/212 (33%) ²
Brak danych	62 ²	bd. ²	37 ²
Podtyp immunoglobuliny, n (%)			
IgG	79 (62%)	38 (57%)	130 (52%)

Parametr	Shah 2022a		
	KarMMa, populacja leczona ide- cel N=128	KarMMa, populacja do- pasowana ESS=67	Populacja MAMMOTH N=249
IgA	24 (19%)	15 (22%)	51 (20%)
Łańcuchy lekkie	19 (15%)	11 (17%)	59 (24%)
Inne	6 (5%)	3 (4%)	9 (4%)
Ekspozycja na wcześniejsze leczenie przeciwszpizakowe			
Liczba wcześniejszych schematów leczenia, mediana (zakres)	6 (3–16)	4,7 (3–16)	5 (2–17)
Bortezomib, n (%)	125 (98%)	bd.	bd.
Karfilzomib, n (%)	97 (76%)	bd.	bd.
Lenalidomid, n (%)	128 (100%)	bd.	bd.
Pomalidomid, n (%)	116 (91%)	bd.	bd.
Oporność na wcześniejsze schematy leczenia, n (%)			
Oporność na pięć leków ³	50 (39%)	11 (16%)	63 (25%)
Bortezomib	78 (61%)	46 (69%)	172 (69%)
Karfilzomib	85 (66%)	31 (46%)	116 (47%)
Iksazomib	28 (22%)	12 (18%)	31 (12%)
Talidomid	22 (17%)	9 (13%)	20 (8%)
Lenalidomid	97 (76%)	52 (78%)	193 (78%)
Pomalidomid	100 (78%)	44 (66%)	162 (65%)
Elotuzumab	bd,	bd.	29 (12%)
Daratumumab	109 (85%)	55 (82%)	230 (92%)
Izatuksymab	13 (10%)	6 (9%)	19 (8%)
Inne			
Wcześniejsze HSCT, n (%)	120 (94%) ⁴	61 (91%) ⁴	185 (74%) ⁴
Nieprawidłowości cyto- genetyczne, n (%)	45/111 (41%) ⁵	31 (46%)	71/229 (31%)

1 do badania włączono 5 pacjentów pochodzenia hiszpańskiego i 21 chorych innych ras;

2 dotyczy oceny zaawansowania w momencie diagnozy;

3 definiowana jako oporność na: 1 przeciwciało anty-CD38, 2 leki z grupy inhibitorów proteasomu i 2 leki immunomodulujące;

4 dotyczy wyłączenia autologicznego przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych.

5 t(4;14), t(14;16) lub del17p.

Autorzy analizy *Shah 2022a*, zaplanowali dopasowanie charakterystyk pacjentów włączonych do badania *KarMMa* do kohorty *MAMMOTH*. Wybór czynników prognostycznych uwzględnionych w modelu prowadzono w oparciu o dane pochodzące z poprzednio opublikowanych porównań pośredni oraz wywiady z ekspertami klinicznymi oraz przy uwzględnieniu występowania rzeczywistych różnic pomiędzy

analizowanymi badaniami. Ostatecznie, w dopasowaniu uwzględniono następujące czynniki: mediana wcześniejszych schematów leczenia, mediana czasu od diagnozy do stwierdzenia oporności na karfilzomib, pomalidomid, bortezomib i lenalidomid. Dodatkowo, ważnym czynnikiem prognostycznym jest stopień zaawansowania klinicznego wg ISS, jednak nie uwzględniono go w analizach, ze względu na różnice dotyczące czasu zbierania informacji na temat zaawansowania choroby (w badaniu *MAMMOTH*: w momencie diagnozy; w badaniu *KarMMa*: przy rozpoczęciu leczenia).

Dopasowanie charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badania *KarMMa* do kohorty *MAMMOTH* zmniejszyło efektywną wielkość próbki z *KarMMa* o 48% (po dopasowaniu, ESS: 67), jednak uzyskano dobre zbalansowanie porównywanych kohort pod względem wybranych charakterystyk wyjściowych.

Dodatkowo, przeprowadzono dopasowanie dla następujących populacji z badania *KarMMa* uwzględnionych w analizach wrażliwości: wszyscy pacjenci włączeni do badania, bez względu na otrzymane leczenie (N = 140) oraz podgrupa chorych, dla których dawka docelowa ide-cel była równa 450×10^6 komórek CAR+T (N = 54). Po przeprowadzeniu dopasowania, efektywne wielkości próbek wyniosły kolejno: ESS: 75 (redukcja o 46%) oraz ESS: 33 (redukcja o 38%). Autorzy analizy *Shah 2022a* nie przedstawili szczegółowych informacji na temat charakterystyk wyjściowych wymienionych populacji.

8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencją ocenianą we wszystkich opisywanych analizach była terapia idekabtagenem wikleucelu (ide-cel) – w każdym przypadku dane dotyczące skuteczności ide-cel pochodziły z jednoramiennego badania klinicznego *KarMMa*.

Ide-cel to produkt leczniczy na bazie komórek, zawierający autologiczne limfocyty T transdukowane *ex vivo* przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygeny, skierowany przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA), zawieszone w roztworze kriokonserwującym. Produkt podawany jest w jednorazowym wlewie dożylnym. Zgodnie z protokołem badania, dozwolone były następujące dawki docelowe ide-cel: 150×10^6 , 300×10^6 oraz 450×10^6 limfocytów T z ekspresją receptora CAR (CAR+ T) we wlewie. Wśród leczonych chorych, dawkę docelową równą 150×10^6 kom. CAR+ T otrzymało 4 pacjentów, u 70 pacjentów – dawka docelowa była równa 300×10^6 kom. CAR+ T, a u pozostałych 54 pacjentów – 450×10^6 kom. CAR+ T.

Zgodnie z protokołem badania, wszyscy pacjenci otrzymali dawki mieszczące się w zakresie +/- 20% od zaplanowanej dla konkretnego chorego dawki docelowej.

Komparatorem w opisywanych analizach było leczenie standardowe stosowane w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym.

W badaniu *KarMMa-RW* (uwzględnionym w analizach *Jagannath 2021* i *Maciel 2024*), przeprowadzonym na podstawie danych pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w Ameryce Północnej i Europie, pacjenci otrzymywali różnorodne standardowe terapie stosowane, po otrzymaniu trzech podstawowych klas leków (leku immunomodulującego inhibitora proteasomu i przeciwciała anty-CD38), ogółem odnotowano 94 różne schematy leczenia. Trzy najczęściej stosowane schematy leczenia stanowiły: karfilzomib, pomalidomid i deksametazon (8,4%, n=16), elotuzumab, lenalidomid i deksametazon (5,3%, n=10) oraz karfilzomib, cyklofosfamid i deksametazon (4,7%, n=9). Pozostałe schematy leczenia zastosowano u 2,6% pacjentów lub mniej, w tym: karfilzomib i deksametazon, cisplatyna, cyklofosfamid, deksametazon i etopozyd, daratumumab, deksametazon i lenalidomid, daratumumab, deksametazon i pomalidomid oraz deksametazon i pomalidomid.

Z kolei, badania *MAMMOTH* (uwzględnione w analizie *Shah 2022a*) zostało przeprowadzonym w oparciu o dane pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA. Również w tym przypadku pacjenci otrzymywali różnorodne schematy leczenia standardowego (SoC) RRMM. Do najczęściej stosowanych schematów leczenia należały: daratumumab + lek immunomodulujący (n=41), elotuzumab + lek immunomodulujący (n=19), karfilzomib + lek alkilujący (n=19), schematy PACE-podobne (n=24); daratumumab + inhibitor proteasomu (n=13) oraz karfilzomib + lek immunomodulujący (n=34). Autorzy zwrócili uwagę, że wymienione schematy leczenia SoC są zbliżone do najczęstszych terapii otrzymywanych przez pacjentów włączonych do badania *KarMMa-RW* i odzwierciedlają terapie powszechnie stosowane w praktyce klinicznej.

Widoczna jest duża różnorodność terapii stosowanych w praktyce klinicznej w ocenianej populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, co odzwierciedla brak jednego uznanego standardu postępowania dla tej trudnej do leczenia grupy chorych.

Informacje dotyczące interwencji porównywanych w opisywanych analizach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 119. Opis interwencji stosowanych w analizowanych badaniach; ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a*).

	<i>Jagannath 2021, Maciel 2024</i>	<i>Shah 2022a</i>
	Interwencja: ide cel vs kontrola: SoC, na podstawie: <i>KarMMA vs KarMMA-RW</i>	Interwencja: ide cel vs kontrola: SoC, na podstawie: <i>KarMMA vs MAMMOTH</i>
Interwencja	<u>Interwencja: ide-cel (badanie <i>KarMMA</i>)</u>	
	Idekabtagen wikleucelu (ide-cel): dyspersja do infuzji, dawka docelowa: 150×10^6, 300×10^6 lub 450×10^6 limfocytów T z ekspresją receptora CAR³ Interwencja oceniana w badaniu <i>KarMMA</i> to idekabtagen wikleucelu (ide-cel) – produkt leczniczy na bazie komórek, zawierający autologiczne limfocyty T transdukowane <i>ex vivo</i> przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygenu (CAR, z ang. <i>Chimeric Antigen Receptor</i>) skierowany przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA), zawieszone w roztworze kriokonserwującym. Zgodnie z protokołem badania, dozwolone były następujące dawki docelowe ide-cel: 150×10^6, 300×10^6 oraz 450×10^6 limfocytów T z ekspresją receptora CAR (CAR+ T) we wlewie. U każdego pacjenta, zaplanowano przeprowadzenie zabiegu leukaferazy (4-5 tygodnie przed wlewem ide-cel), w celu pobrania jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, w liczbie wystarczającej do wytworzenia gotowego, autologicznego produktu leczniczego (ide-cel). Jeśli badacz uznał takie postępowanie za zasadne, dopuszczalne było zastosowanie terapii pomostowej, mającej na celu utrzymywanie kontroli choroby w okresie po zabiegu leukaferazy, przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Następnie, 5 dni przed zaplanowanym wlewem ide-cel rozpoczynano jeden 3-dniowy cykl chemioterapii limfodeplecyjnej: fludarabina (30 mg/m^2 BSA dziennie) i cyklofosamid (300 mg/m^2 BSA dziennie) podawane dożylnie	
Kontrola	<u>Kontrola: SoC (badanie <i>KarMMA-RW</i>)</u>	<u>Kontrola: SoC (badanie <i>MAMMOTH</i>)</u>
	Pacjenci otrzymywali standardowe terapie stosowane w leczeniu nawracającego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, po otrzymaniu leku immunomodulującego inhibitora proteasomu i przeciwciała anty-CD38, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie i Ameryce Północnej W analizowanej kohorcie pacjenci otrzymali 94 różne schematy leczenia² Trzy najczęściej stosowane schematy leczenia to: ▪ Karfilzomib, pomalidomid, deksametazon: 8,4% (n=16) ▪ Elotuzumab, lenalidomid, deksametazon: 5,3% (n=10), ▪ Karfilzomib, cyklofosamid, deksametazon: 4,7% (n=9). Ponadto, u ≥ 5 pacjentów zastosowano również: ▪ Karfilzomib, deksametazon: 2,6% (n=5) ▪ Cisplatyna, cyklofosamid, deksametazon, etopozyd: 2,6% (n=5) ▪ Daratumumab, deksametazon, lenalidomid: 2,6% (n=5)	Pacjenci otrzymali różne schematy leczenia standardowego (SoC). Do najczęściej stosowanych schematów leczenia należały: ▪ daratumumab + lek immunomodulujący (n=41) ▪ elotuzumab + lek immunomodulujący (n=19) ▪ karfilzomib + lek alkilujący (n=19) ▪ schematy PACE-podobne¹ (n=24); ▪ daratumumab + inhibitor proteasomu (n=13) ▪ karfilzomib + lek immunomodulujący (n=34)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

<i>Jagannath 2021, Maciel 2024</i>	<i>Shah 2022a</i>
Interwencja: ide cel vs kontrola: SoC, na podstawie: <i>KarMMa vs KarMMa-RW</i>	Interwencja: ide cel vs kontrola: SoC, na podstawie: <i>KarMMa vs MAMMOTH</i>

- Daratumumab, deksametazon, pomalidomid: 2,6% (n=5)
- Deksametazon, pomalidomid: 2,6% (n=5)

1 schemat PACE to: cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd;

2 dotyczy kolejnej linii leczenia, stosowanej po stwierdzeniu oporności na poprzednią terapię.

3 Wśród leczonych chorych, dawkę docelową równą 150×10^6 kom. CAR+ T otrzymało 4 pacjentów, u 70 pacjentów – dawka docelowa była równa 300×10^6 kom. CAR+ T, a u pozostałych 54 pacjentów – 450×10^6 kom. CAR+ T.² Zgodnie z protokołem badania, wszyscy pacjenci otrzymali dawki mieszczące się w zakresie +/- 20% od zaplanowanej dla konkretnego chorego dawki docelowej.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

8.4 Skuteczność kliniczna

W analizie *Jagannath 2021* porównywano następujące grupy: 128 chorych z badania *KarMMa*, u których zastosowano terapię ide-cel vs 190 pacjentów z *KarMMa-RW*, leczonych SoC (populacje dopasowane, w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badań *KarMMa* vs *KarMMa-RW*). Ponadto, przeprowadzono równoważną ocenę, w której ze strony badania *KarMMa* uwzględniono wyłącznie 54 chorych, którym podano ide-cel w dawce równej 450 × kom. CAR+ T we wlewie (w analizie *Shah 2022a*, tę samą grupę chorych oceniano w ramach analizy wrażliwości i z tego względu, dla spójności, w analizie własnej obie analizy przedstawiono w części dot. analiz dodatkowych). Pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniony w analizie to ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), definiowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową, lub lepszą, zgodnie z kryteriami IMWG. W analizie uwzględniono również następujące punkty końcowe: odsetek pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie lub lepszą, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Autorzy publikacji zwrócili uwagę, że, zgodnie z kryteriami IMWG, potwierdzenie odpowiedzi całkowitej (CR) wymaga biopsji szpiku kostnego, a takie informacje zazwyczaj nie są dostępne w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki. Z tego względu w analizie uwzględniono ocenę odsetka pacjentów z ≥VGPR, aby uniknąć niedoszacowania głębokości odpowiedzi. W analizie ORR i ≥VGPR wykorzystano regresję Poissona, a w analizie PFS, OS i DoR – model proporcjonalnych hazardów Coxa. Dla wybranych punktów końcowych (ORR, PFS) zaplanowano przeprowadzenie analiz w podgrupach wyróżnionych pod względem następujących czynników: płeć, wiek, status oporności na dwie klasy leków (lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu) oraz liczba wcześniejszych schematów leczenia przeciwszpczakowego rocznie. Ponadto, dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę wrażliwości, w której wykorzystano inną metodą w dopasowaniu analizowanych kohort (*propensity score matching*). W analizie *Jagannath 2021* jako datę odcięcia danych przyjęto 30 października 2019. Do tego czasu 58 pacjentów zakończyło udział w badaniu *KarMMa*, w tym 31 chorych (24,2%) zmarło, 26 chorych (20,3%) wycofało się z udziału w badaniu, a 1 chorego (0,8%) utracono z obserwacji. Z kolei, spośród pacjentów włączonych do badania *KarMMa-RW*, do daty odcięcia danych udział w badaniu zakończyło 108 pacjentów (wszyscy z powodu zgonu).

W analizie *Maciel 2024* przeprowadzono porównanie, z wykorzystaniem następujących populacji: populacja leczona ide-cel z badania *KarMMa* (N = 128) vs populacja leczona SoC z badania *KarMMa-RW* (N = 190). W analizie wykorzystano metodę *multilevel network meta-regression* (ML-NMR). Jedynym punktem końcowym uwzględnionym w analizie była ocena przeżycia całkowitego (OS).

Liczebność grup porównywanych w analizie *Shah 2022a* wynosiła 67 chorych leczonych ide-cel (badanie *KarMMa*, po dopasowaniu) vs 249 pacjentów, którzy otrzymali SoC (badanie *MAMMOTH*). Dla badania *MAMMOTH*, krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (OS, PFS) prezentowano wyłącznie dla pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, dla tych punktów końcowych w ocenie uwzględniono 228 chorych. Autorzy analizy *Shah 2022a* prezentowali wyniki analiz (bez dopasowania) oraz wyniki analiz skorygowanych charakterystykami wyjściowymi (MAIC). Do ocenianych punktów końcowych należały: ogólna odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby. W analizie uwzględniono dane z badania *KarMMa* dla okresu obserwacji o medianie równej 15,4 miesiąca. Dodatkowo, zaplanowano przeprowadzenie analiz wrażliwości, uwzględniających dodatkowe populacje z badań *KarMMa* (populacja wszystkich pacjentów włączonych do badania, bez względu na otrzymanie leczenia oraz podgrupa chorych, dla których docelowa dawka ide-cel była równa 450×10^6 komórek CAR+ T) oraz *MAMMOTH* (podgrupy wyróżnione w zależności od zastosowanego schematu SoC, podgrupy wyróżnione w zależności od statusu oporności na podstawowe klasy leków).

8.4.1 Odpowiedź na leczenie

Dane dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie odnaleziono w następujących analizach: *Shah 2022a* i *Jagannath 2021*.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w ocenianych porównaniach ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono zgodnie z kryteriami IMWG. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) obejmowała występowanie odpowiedzi częściowej lub lepszej. Dodatkowo, w analizie *Jagannath 2021* uwzględniono ocenę następującego punktu końcowego: odsetek pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub lepszą.

Wyniki analiz głównych dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie, odnalezione w publikacjach *Jagannath 2021* i *Shah 2022a*, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 120. Odpowiedź na leczenie, analiza główna, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*, *Shah 2022a*)

Punkt końcowy	Dane wejściowe				Porównanie pośrednie
	ide-cel		SoC		
Jagannath 2021 (KarMMA vs KarMMA-RW) ¹					
ORR (95% CI), %, N=128	76,4% (67,8; 86,1)	N=190	32,2% (24,4; 42,3)		RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,3), p<0,0001
odsetek ≥VGPR (95% CI), % N=128	57,9% (47,8; 70,1)	N=190	13,7% (8,6; 21,9)		RR = 4,2 (95% CI: 2,5; 7,2), p<0,0001
Shah 2022a (KarMMA vs MAMMOTH)					

Punkt końcowy	Dane wejściowe		Porównanie pośrednie
	ide-cel	SoC	
ORR, %	Wynik zaobserwowany: N=128 73,4% ESS=67 Wynik uzyskany po dopasowaniu: 70,8%	N=249 31,3%	Porównanie proste (bez dopasowania): OR = 6,06 (95% CI: 3,77; 9,75) RR = 2,26 (95% CI: 1,78; 2,87) Analiza skorygowana (MAIC): OR = 5,30 (95% CI: 2,96; 9,51)

1 analiza z wykorzystaniem metody: *stabilized trimmed inverse probability treatment weighting*; ze względu na brak danych dot. CR ze strony *KarMMa-RW* niemożliwe było porównanie odsetków pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie.

W analizie *Jagannath 2021* odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie (ORR) był równy 76,4% dla kohorty leczonej ide-cel oraz 32,2% dla kohorty chorych, którzy otrzymali SoC. Uzyskane wyniki wskazywały na istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie po otrzymaniu terapii ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego, RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,3), $p < 0,0001$. Dodatkowo, przy porównaniu ide-cel vs SoC odnotowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie lub lepszej po otrzymaniu terapii CAR T, RR = 4,2 (95% CI: 2,5; 7,2), $p < 0,0001$.

W analizie *Shah 2022a*, wystąpienie odpowiedzi na leczenie odnotowano u 70,8% chorych w grupie ide-cel (po dopasowaniu) oraz 31,3% w grupie SoC. W przeprowadzonej przez autorów analizie skorygowanej (MAIC) zaobserwowano istotnie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej) po otrzymaniu wlewu ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego, OR = 5,30 (95% CI: 2,96; 9,51).

8.4.1.1 Analizy dodatkowe

Dodatkowo, odnaleziono następujące analizy wrażliwości dla ORR: analiza uwzględniająca wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 komórek CAR+ T (*Jagannath 2021*, *Shah 2022a*), analiza dla podgrup o zbliżonych charakterystykach demograficznych i klinicznych, wyodrębnionych z kohort *KarMMa* vs *KarMMa-RW* (*Shah 2022a*), analiza uwzględniająca populację ogólną z badania *KarMMa*, bez względu na otrzymane leczenie (*Shah 2022a*).

Wyniki wymienionych analiz zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 121. Odpowiedź na leczenie, analizy dodatkowe, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*, *Shah 2022a*)

Punkt końcowy	Dane wejściowe		Porównanie pośrednie
	ide-cel	SoC	
Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW) ¹			

Punkt końcowy	Dane wejściowe		Porównanie pośrednie
	ide-cel	SoC	
ORR (95% CI), %	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T [N=54]	kohorta leczona SoC [N=190]	RR = 2,6 (95% CI: 2,0; 3,5), p<0,0001
	82,0% (70,3; 95,7)	31,4% (25,0; 39,4%)	
odsetek ≥VGPR (95% CI), %	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T [N=54]	kohorta leczona SoC [N=190]	RR = 5,0 (95% CI: 3,1; 8,0), p<0,0001
	67,4% (52,6–86,4)	13,5% (9,1–20,1)	
ORR (95% CI), %	kohorta dopasowana za pomocą PSM [N=76-80] ²	kohorta leczona SoC, po dopasowaniu za pomocą PSM [N=76-80] ²	RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,6), p<0,0001
	71,6% (61,5; 83,3)	29,4% (20,2; 42,8)	
Shah 2022a (KarMMa vs MAMMOTH)			
ORR, %	populacja ogólna, bez względu na otrzymane leczenie [N=140, ESS=75]	populacja leczona SoC [N=249]	Porównanie proste (bez dopasowania): OR = 4,48 (95% CI: 2,88; 6,98)
			Analiza skorygowana (MAIC): OR= 3,94 (95% CI: 2,28; 6,82)
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	populacja leczona SoC [N=249]	Porównanie proste (bez dopasowania): OR = 9,65 (95% CI: 4,62; 20,16)
			Analiza skorygowana (MAIC): OR = 7,31 (95% CI: 3,06; 17,46)

1 analiza z wykorzystaniem metody: *stabilized trimmed inverse probability treatment weighting*;

2 z porównywanych kohort wybrano podgrupy pacjentów o jak najbardziej zbliżonych charakterystykach wyjściowych; następnie przeprowadzono dopasowanie metodą *greedy nearest neighbor*.

We wszystkich analizach wrażliwości odnotowano istotną statystycznie przewagę terapii ide-cel nad leczeniem standardowym w odniesieniu do ORR.

W analizie *Jagannath 2021*, odnotowano następujące wyniki: wśród chorych leczonych ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T odpowiedź na leczenie odnotowano u 82,0% pacjentów, a co najmniej bardzo dobra odpowiedź wystąpiła u 67,4% chorych. W grupie lezonej SoC odsetki pacjentów z ORR oraz $\geq$ VGPR wyniosły kolejno: 31,4% oraz 13,5%. Uzyskane wyniki wskazywały na istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR oraz $\geq$ VGPR po otrzymaniu terapii ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego, odpowiednio: RR = 5,0 (95% CI: 3,1; 8,0), p<0,0001 oraz RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,6), p<0,0001. W analizie wrażliwości uwzględniającej chorych leczonych ide-cel vs SoC, o jak najbardziej zbliżonych charakterystykach wyjściowych (dopasowanie przeprowadzono metodą PSM), również odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR po otrzymaniu ocenianej interwencji (ide-cel) w porównaniu do komparatora (SoC), RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,6), p<0,0001.

Autorzy analizy *Shah 2022a* przeprowadzili analizę wrażliwości, porównującą populację ogólną badania *KarMMa*, bez względu na otrzymane leczenie z kohortą leczoną SoC z badania *MAMMOTH*. Uzyskane wyniki również wskazywały na istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu terapii ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego, OR = 3,94 (95% CI: 2,28; 6,82). Z kolei, przy uwzględnieniu w porównaniu wyłącznie chorych leczonych ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T z badania *KarMMa* odnotowano następujące wyniki: OR = 7,31 (95% CI: 3,06; 17,46).

8.4.1.2 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące analizy ORR w podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych cech demograficznych i klinicznych (analiza *Jagannath 2021*).

Tabela 122. Odpowiedź na leczenie, analiza w podgrupach, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*).

Punkt końcowy	Podgrupa	porównanie pośrednie, RR (95% CI)
<i>Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW)¹</i>		
ORR, %	płeć	kobiety
		5,40 (3,20; 9,11)
	mężczyźni	1,81 (1,30; 2,53)
	wiek	≥65 lat
		2,96 (1,89; 4,61)
	<65 lat	1,91 (1,26; 2,88)
liczba wcześniejszych schematów leczenia przeciwszpicażowego na rok	≤1	2,31 (1,61; 3,31)
	>1	2,90 (1,88; 4,48)
choroba oporna na dwie klasy leków ¹	tak	2,18 (1,43; 3,34)
	nie	2,85 (1,93; 4,22)

1 oporność na lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu.

We wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR) po otrzymaniu terapii ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego.

8.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Do punktów końcowych ocenianych w analizach *Jagannath 2021* i *Shah 2022a* należało również przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*).

W badaniu *KarMMa* PFS definiowano jako czas od otrzymania wlewu ide-cel do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze (dla populacji

leczonej ide-cel) oraz jako czas od leukaferozy do progresji choroby lub zgonu (dla populacji ogólnej, bez względu na otrzymanie leczenia). Autorzy opisywanych analiz nie przedstawili szczegółowo definicji PFS zastosowanej w badaniu *KarMMa-RW*. W publikacji *Shah 2022a* podano informację, że definicja PFS w badaniu *MAMMOTH* była zgodna z definicją z badania *KarMMa*: PFS mierzono od czasu do rozpoczęcia pierwszej terapii przeciwszpczakowej, po włączeniu do badania do stwierdzeniu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Wyniki analiz głównych dotyczących oceny PFS, odnalezione w publikacjach *Jagannath 2021* i *Shah 2022a*, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 123. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza główna, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021, Shah 2022a*)

Punkt końcowy		Dane wejściowe			Porównanie pośrednie
		ide-cel		SoC	
Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW) ¹					
PFS, mediana mies.]	N=128	11,6 ¹	N=190	3,5 ²	HR = 0,54 (95% CI, 0,38; 0,76); p=0,0004
Shah 2022a (KarMMa vs MAMMOTH)					
PFS, mediana [mies.]		Wynik zaobserwowany: 8,8			Porównanie proste (bez dopasowania):
				3,4	HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,64)
		Wynik uzyskany po dopasowaniu: 8,9			Analiza skorygowana (MAIC):
	N=128		N=228 ³		HR = 0,50 (95% CI: 0,36; 0,70)
	ESS=67				
12-mies. PFS, %		Wynik zaobserwowany: 38,2%			-
		Wynik uzyskany po dopasowaniu: 40,1%			

1 mediana okresu obserwacji: 12,9 mies. (zakres: 0,2-21,2);

2 mediana okresu obserwacji: 11,1 mies. (zakres: 0,2-24,0);

3 liczebność populacji uwzględnionej w analizie; dla badania *MAMMOTH*) dane dotyczące przeżycia (krzywe Kaplana-Meiera) prezentowano wyłącznie dla pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, tj. 228 spośród 249 chorych, którzy otrzymali leczenie.

W analizie *Jagannath 2021* mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca dla grupy chorych leczonych ide-cel oraz 3,5 miesiąca dla pacjentów, którzy otrzymali leczenie standardowe. Przekładało się to na istotnie niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel w porównaniu do chorych leczonych SoC, HR = 0,54 (95% CI, 0,38; 0,76); p=0,0004.

Z kolei, w analizie *Shah 2022a* zaobserwowano następujące wyniki: wśród chorych, którzy otrzymali leczenie ide-cel mediana PFS wyniosła 8,9 miesiąca, a prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (progresja choroby lub zgon) po 12 miesiącach oszacowano na 40,1%. W kohorcie leczonej SoC mediana PFS była równa 3,4 miesiąca, a 12-miesięczne PFS – 11,8%. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną

statystycznie przewagę terapii ide-cel nad leczeniem standardowym w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (PFS), HR = 0,50 (95% CI: 0,36; 0,70) (analiza skorygowana, MAIC).

8.4.2.1 Analizy dodatkowe

W analizowanych publikacjach odnaleziono wyniki następujących analiz wrażliwości PFS: analiza uwzględniająca wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 komórek CAR+ T (*Jagannath 2021, Shah 2022a*), analiza uwzględniająca populację ogólną z badania *KarMMa*, bez względu na otrzymane leczenie (*Shah 2022a*), analiza dla podgrup wyróżnionych w zależności od poszczególnych schematów leczenia standardowego stosowanego w grupie kontrolnej – badanie *MAMMOTH* (*Shah 2022a*). Wybrane schematy leczenia należały do terapii standardowych najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej.

Wymienione wyniki zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 124. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analizy dodatkowe, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021, Shah 2022a*)

Punkt końcowy	Dane wejściowe		Porównanie pośrednie
	ide-cel	SoC	
Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW) ¹			
PFS, mediana [mies.]	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T [N=54]	kohorta leczona SoC [N=190]	HR = 0,42 (95% CI, 0,27; 0,64); p<0.0001
	12,3	3,5	
Shah 2022a (KarMMa vs MAMMOTH)			
PFS, mediana [mies.]	populacja ogólna, bez względu na otrzymane leczenie [N=140, ESS=75]	populacja leczona SoC [N=228]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,44 (95% CI: 0,35; 0,56)
			Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,44 (95% CI: 0,33; 0,59)
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	populacja leczona SoC [N=228]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,37 (95% CI: 0,26; 0,53)
			Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,35 (95% CI: 0,22; 0,55)
	populacja leczona ide-cel [N=128, ESS=67]	podgrupa leczona daratumumabem + lekiem immunomodulującym [N=41]	.2
	Wynik zaobserwowany: 8,8 Wynik uzyskany, po dopasowaniu: 8,6 (5,4; 12,2)	4,5 (2,8; 6,3)	

Punkt końcowy	Dane wejściowe		Porównanie pośrednie
	ide-cel	SoC	
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	podgrupa leczona daratumumabem + lekiem immunomodulującym [N=41]	..2
	Wynik zaobserwowany: 12,2 Wynik uzyskany, po dopasowaniu: 12,2 (11,1; NDO)	4,5 (2,8; 6,3)	
	populacja leczona ide-cel [N=128, ESS=67]	podgrupa leczona elotuzumabem + lekiem immunomodulującym [N=19]	..2
	Wynik zaobserwowany: 8,8 Wynik uzyskany, po dopasowaniu: 8,6 (4,9; 12,1)	2,6 (1,1; 4,1)	..2
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	podgrupa leczona elotuzumabem + lekiem immunomodulującym [N=19]	..2
	Wynik zaobserwowany: 12,2 Wynik uzyskany, po dopasowaniu: 11,3 (8,6; 12,4)	2,6 (1,1; 4,1)	..2
	populacja leczona ide-cel [N=128, ESS=67]	podgrupa leczona karfilzomibem + lekiem alkilującym ¹ [N=19]	..2
	Wynik zaobserwowany: 8,8 Wynik uzyskany, po dopasowaniu: 8,6 (4,9; 12,1)	5,7 (1,6; 9,7)	..2
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	podgrupa leczona karfilzomibem + lekiem alkilującym ¹ [N=19]	..2
	Wynik zaobserwowany: 12,2 Wynik uzyskany, po dopasowaniu: 11,6 (8,6; 13,1)	5,7 (1,6; 9,7)	..2
	populacja leczona ide-cel [N=128, ESS=67]	podgrupa leczona PACE-podobnymi schematami leczenia ³ [N=24]	..2
	Wynik zaobserwowany: 8,8 Wynik uzyskany, po dopasowaniu: 8,6 (5,7; 11,9))	3,0 (2,5; 3,4)	..2
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	podgrupa leczona PACE-podobnymi schematami leczenia ³ [N=24]	..2
	Wynik zaobserwowany: 12,2 Wynik uzyskany, po dopasowaniu: 12,1 (8,8; NDO)	3,0 (2,5; 3,4)	..2

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Punkt końcowy	Dane wejściowe		Porównanie pośrednie
	ide-cel	SoC	
	populacja leczona ide-cel [N=128, ESS=67]	podgrupa leczona daratumam- bem + inhibitorem proteasomu [N=13]	.. ²
	Wynik zaobserwowany: 8,8 Wynik uzyskany, po dopasowa- niu: 8,8 (5,8; 11,9)	1,8 (1,2; 2,5)	.. ²
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	podgrupa leczona daratumam- bem + inhibitorem proteasomu [N=13]	.. ²
	Wynik zaobserwowany: 12,2 Wynik uzyskany, po dopasowa- niu: 11,3 (7,5; NDO)	1,8 (1,2; 2,5)	.. ²
	populacja leczona ide-cel [N=128, ESS=67]	podgrupa leczona karfilzomibem + lekiem immunomodlującym ¹ [N=34]	.. ²
	Wynik zaobserwowany: 8,8 Wynik uzyskany, po dopasowa- niu: 8,6 (5,4; 12,1)	4,1 (3,1; 5,1)	.. ²
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	podgrupa leczona karfilzomibem + lekiem immunomodlującym ¹ [N=34]	.. ²
	Wynik zaobserwowany: 12,2 Wynik uzyskany, po dopasowa- niu: 12,1 (8,6; NDO)	4,1 (3,1; 5,1)	.. ²

- 1 analiza dopasowana wyłącznie pod względem liczby wcześniejszych schematów leczenia (mediana) oraz statusu oporności na pomalidomid.
- 2 niemożliwe było oszacowanie efektu dla porównywanych interwencji (HR), ponieważ ze strony badania *MAMMOTH* przedstawiono jedynie mediany PFS, nie przedstawiono krzywych Kaplana-Meiera.
- 3 schemat PACE to: cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd;

W analizie *Jagannath 2021* zaobserwowano następujące wyniki: mediana PFS wyniosła 12,3 miesiąca dla grupy chorych leczonych ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10⁶ kom. CAR+ T oraz 3,5 miesiąca dla odpowiedniej kohorty chorych otrzymujących terapię standardową. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie niższe wśród pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel względem chorych leczonych SoC, HR = 0,42 (95% CI, 0,27; 0,64); p<0.0001.

Wyniki analiz wrażliwości przeprowadzonych przez autorów analizy *Shah 2022a* również wskazywały na znamienne przewagę ide-cel nad leczeniem standardowym w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (PFS), odpowiednio HR = 0,44 (95% CI: 0,33; 0,59) dla analizy, w której uwzględniono populację ogólną badania *KarMMA*, bez względu na otrzymanie terapii ide-cel oraz HR = 0,35 (95% CI: 0,22; 0,55) dla analizy uwzględniającej podgrupę z badania *KarMMA* – pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10⁶ kom. CAR+ T. W analizach wrażliwości uwzględniających podgrupę

kohorty *MAMMOTH*, wyróżnione pod względem stosowanego schematu leczenia standardowego nie-możliwe było oszacowanie efektu (hazardu względnego) dla porównywanych interwencji: ide-cel vs SoC, ponieważ ze strony badania *MAMMOTH* przedstawiono jedynie mediany PFS, bez krzywych Kaplana-Meiera. Niemniej jednak, dostępne wyniki wskazywały na przewagę terapii ide-cel nad leczeniem standardowym w zakresie PFS, utrzymującą się bez względu na zastosowany schemat terapii: w przeprowadzonych analizach mediany PFS wynosiły około 8,6-8,8 miesięcy wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel, a w grupie SoC mediany PFS były równe od 1,8 miesiąca (SoC: daratumumab + inhibitor proteasomu) do 5,7 miesiąca (SoC: karfilzomib + lek alkilujący).

8.4.2.2 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące analizy PFS w wybranych podgrupach (analiza *Jagannath 2021*).

Tabela 125. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*).

Punkt końcowy	Podgrupa	porównanie pośrednie, HR (95% CI)
<i>Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW)¹</i>		
PFS, mediana [mies.]	płeć	kobiety
		mężczyźni
	wiek	≥65 lat
		<65 lat
	liczba wcześniejszych schematów leczenia przeciwszpizczakowego na rok	≤1
		>1
	choroba oporna na dwie klasy leków ¹	tak
		nie

1 oporność na lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu.

We wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie odnotowano przewagę terapii ide-cel nad leczeniem standardowym w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (PFS), w większości analiz obserwowane różnice na korzyść ide-cel osiągnęły istotność statystyczną.

8.4.3 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oceniano w analizach *Jagannath 2021*, *Maciel 2024* oraz *Shah 2022a*.

W badaniu *KarMMa* OS definiowano jako czas od otrzymania wlewu ide-cel do zgonu z dowolnej przyczyny (dla populacji leczonej ide-cel). Zgodnie z informacją podaną w publikacji *Maciel 2024*, w badaniu *KarMMa-RW* w analizie OS uwzględniano czas od rozpoczęcia pierwszej terapii przeciwszpczakowej, po włączeniu do badania do zgonu z dowolnej przyczyny. Widoczne jest zatem, że definicje OS wykorzystane w obu badaniach porównywanych w analizach *Maciel 2024* i *Jagannath 2021* (*KarMMa* vs *KarMMa-RW*) są zgodne. Z kolei, w badaniu *MAMMOTH*, wykorzystanym w analizie *Shah 2022a*, OS definiowano jako czas od stwierdzenia progresji choroby podczas stosowania poprzedniego leczenia (daratumumab lub icksatyzumab) do zgonu z dowolnej przyczyny. Do czasu przeżycia całkowitego zaliczano zatem czas pomiędzy wystąpieniem progresji choroby a rozpoczęciem kolejnej linii leczenia, w którym pacjenci nie otrzymywali żadnej terapii. Ze względu na rozbieżności w definicjach analizowanego punktu końcowego w badaniach *KarMMa* vs *MAMMOTH*, wyniki analizy *Shah 2022a* należy traktować z ostrożnością.

Wyniki analiz głównych dotyczących oceny PFS, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 126. Przeżycie całkowite (OS), analiza główna, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*, *Maciel 2024*, *Shah 2022a*)

Punkt końcowy	Dane wejściowe				Porównanie pośrednie
	ide-cel		SoC		
Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW)					
OS, mediana [mies.]	N=128	20,2 ¹	N=190	14,7 ²	HR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,71), p=0,0006
12-mies. OS, %		80%		56%	-
Maciel 2024 (KarMMa vs KarMMa-RW)					
OS, mediana [mies.]	N=128	bd.	N=190	bd.	HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,68) ³ HR = 0,42 (95% CI: 0,27, 0,61) ⁴
Shah 2022a (KarMMa vs MAMMOTH)					
OS, mediana [mies.]	N=128	Wynik zaobserwowany: NO		9,9	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,38 (95% CI: 0,28; 0,53)
	ESS=67	Wynik uzyskany po dopasowaniu: NO	N=228 ⁵		Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,37 (95% CI: 0,25; 0,56)
12-mies. OS, %		Wynik zaobserwowany: 77,9%		40,8%	-
		Wynik uzyskany po dopasowaniu: 78,8%			

1 mediana okresu obserwacji wśród wciąż żyjących pacjentów 14,4 mies.

2 mediana okresu obserwacji wśród wciąż żyjących pacjentów 15,0 mies.

3 analiza z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów, bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących;

4 analiza z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów, z uwzględnieniem następujących zmiennych towarzyszących: liczba wcześniejszych schematów leczenia, status oporności na trzy klasy leków oraz wiek (zmienne wybrane w wyniku analizy opublikowanych porównań pośrednich porównujących terapie stosowane w leczeniu RRMM);

- 5 liczebność populacji uwzględnionej w analizie; dla badania *MAMMOTH*) dane dotyczące przeżycia (krzywe Kaplana-Meiera) prezentowano wyłącznie dla pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, tj. 228 spośród 249 chorych, którzy otrzymali leczenie.

W analizie *Jagannath 2021* mediana OS wyniosła 20,2 miesiąca dla grupy chorych leczonych ide-cel oraz 14,7 miesięcy dla pacjentów, którzy otrzymali leczenie standardowe. Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było znamienne niższe wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel w porównaniu do chorych leczonych SoC, HR = 0,45 (95% CI, 0,28; 0,71), $p=0,0006$. W analizie *Maciel 2024*, wykorzystującej takie same dane wejściowe (badania *KarMMa* vs *KarMMa-RW*) odnotowano następujące wyniki: HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,68) (analiza z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów, bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących) oraz HR = 0,42 (95% CI: 0,27, 0,61) (analiza z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów, z uwzględnieniem następujących zmiennych towarzyszących: liczba wcześniejszych schematów leczenia, status oporności na trzy klasy leków oraz wiek).

Z kolei, w analizie *Shah 2022a* zaobserwowano, że wśród chorych, którzy otrzymali leczenie ide-cel mediana OS nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (zgon) po 12 miesiącach oszacowano na 78,8%. W kohorcie leczonej SoC mediana OS była równa 9,9 miesiąca, a 12-miesięczne OS – 40,8%. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną statystycznie przewagę terapii ide-cel nad leczeniem standardowym w zakresie przeżycia całkowitego, HR = 0,37 (95% CI: 0,25; 0,56) (analiza skorygowana, MAIC).

8.4.3.1 Analizy dodatkowe

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące analiz wrażliwości OS (dane zaczerpnięte z analiz *Jagannath 2021* i *Shah 2022a*).

Tabela 127. Przeżycie całkowite (OS), analizy dodatkowe, ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*, *Shah 2022a*)

Punkt końcowy	Dane wejściowe		Porównanie pośrednie
	ide-cel	SoC	
Jagannath 2021 (KarMMA vs KarMMA-RW) ¹			
OS, mediana [mies.]	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450 × 10 ⁶ kom. CAR+ T [N=54]	kohorta leczona SoC [N=190]	HR = 0,42 (95% CI, 0,27; 0,64); p<0.0001
	Mediana OS: NO	Mediana OS: 14,2 mies.	
	12-mies. OS: 82%	12-mies. OS: 53%	
Shah 2022a (KarMMA vs MAMMOTH)			
OS, mediana [mies.]	populacja ogólna, bez względu na otrzymane leczenie [N=140, ESS=75]	populacja leczona SoC [N=228]	Porównanie proste (bez dopasowania):
			HR = 0,41 (95% CI: 0,31; 0,56)
			Analiza skorygowana (MAIC):
			HR = 0,42 (95% CI: 0,28; 0,61)

Punkt końcowy	Dane wejściowe		Porównanie pośrednie
	ide-cel	SoC	
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	populacja leczona SoC [N=228]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,33 (95% CI: 0,20; 0,56) Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,34 (95% CI: 0,18; 0,65)
	populacja leczona ide-cel [N=128, ESS=67]	podgrupa leczona SoC, z opornością na 3 lub 4 leki [N=148]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,35 (95% CI: 0,25; 0,48) Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,33 (95% CI: 0,21; 0,52)
	populacja ogólna, bez względu na otrzymane leczenie [N=140, ESS=75]	podgrupa leczona SoC, z opornością na 3 lub 4 leki [N=148]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,37 (95% CI: 0,27; 0,50) Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,36 (95% CI: 0,23; 0,57)
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	podgrupa leczona SoC, z opornością na 3 lub 4 leki [N=148]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,30 (95% CI: 0,18; 0,51) Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,29 (95% CI: 0,14; 0,59)
	populacja leczona ide-cel [N=128, ESS=67]	podgrupa leczona SoC, z opornością na 5 leków [N=70]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28) Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,22 (95% CI: 0,13; 0,37)
	populacja ogólna, bez względu na otrzymane leczenie [N=140, ESS=75]	podgrupa leczona SoC, z opornością na 5 leków [N=70]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,20 (95% CI: 0,14; 0,28) Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,38)
	podgrupa leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T [N=54, ESS=33]	podgrupa leczona SoC, z opornością na 5 leków [N=70]	Porównanie proste (bez dopasowania): HR = 0,20 (95% CI: 0,11; 0,35) Analiza skorygowana (MAIC): HR = 0,27 (95% CI: 0,11; 0,70)

W obu analizach porównujących przeżycie pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T względem chorych leczonych terapią standardową zaobserwowano istotną przewagę ide-cel nad komparatorem w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (OS), odpowiednio: HR = 0,42 (95% CI, 0,27; 0,64); $p < 0.0001$ (analiza *Jagannath 2021*) oraz HR = 0,34 (95% CI: 0,18; 0,65) (analiza *Shah 2022a*).

Znamienną przewagę ide-cel nad SoC w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (OS) zaobserwowano również w pozostałych przeprowadzonych analizach wrażliwości.

8.4.4 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Do punktów końcowych uwzględnionych w analizie *Jagannath 2021* należał również czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Duration od Response*) – dostępne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 128. Czas trwania odpowiedzi (DoR), ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*)

Dane wejściowe			
Punkt końcowy	ide-cel	SoC	Porównanie pośrednie, HR ¹ (95% CI)
	N=128	N=190	
Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW) ¹			
DoR, mediana ² (95% CI) [mies.]	11,1 (10,8; 11,5 [N=94 ³]	9,0 (7,5; 10,5) [N=58 ³]	0,62 (0,33; 1,16) p=0.1372

1 analiza z wykorzystaniem modelu Coxa, zastosowano technikę *trimmed inverse probability treatment weighting*

2 przy wyznaczaniu median wykorzystano technikę *trimmed inverse probability treatment weighting*;

3 liczebność grupy uwzględnionej w analizie, tj. pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (odpowiedź częściowa, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź całkowita lub rygorystyczna odpowiedź całkowita);

Odpowiedź na leczenie (częściową lub lepszą) odnotowano u 94 chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel (73,4%) oraz u 58 pacjentów leczonych SoC (30,5%). Wśród tych pacjentów, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była liczbowo dłuższa w grupie leczonej ide-cel w porównaniu do grupy SoC (11,1 vs 9,0 mies.), chociaż obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej, HR = 0,62 (95% CI: 0,33; 1,16), p=0.1372.

8.4.5 Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)

W analizie *Jagannath 2021* uwzględniono również ocenę czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *Time To Response*) – dostępne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 129. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), ide-cel vs SoC (*Jagannath 2021*)

Dane wejściowe			
Punkt końcowy	ide-cel	SoC	Porównanie pośrednie, HR ¹ (95% CI)
	N=128	N=190	
Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW) ¹			
TTR, mediana ¹ (zakres) [mies.]	1,0 (0,5-8,8] and [N=94 ²]	1,1 (0,2-8,6], [N=58 ²]	-

1 przy wyznaczaniu median wykorzystano technikę *trimmed inverse probability treatment weighting*;

3 liczebność grupy uwzględnionej w analizie, tj. pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (odpowiedź częściowa, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź całkowita lub rygorystyczna odpowiedź całkowita);

Odpowiedź na leczenie (częściową lub lepszą) odnotowano u 94 chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel (73,4%) oraz u 58 pacjentów leczonych SoC (30,5%). W obu analizowanych grupach (ide-cel vs SoC)

obserwowano zbliżony czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediany TTR były równe kolejno 1,0 oraz 1,1 miesiąca.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2 Charakterystyka włączonej populacji

9.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

9.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 135. [REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					

[REDACTED]

[REDACTED]

9.4.1.1 Analiza wrażliwości

[REDACTED]

Tabela 136. [REDACTED]

T	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 139.

[illegible]

9.4.3.1 Analiza wrażliwości

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 141.

[illegible]

9.4.4.1 Analiza wrażliwości

Tabela 142.

	2019		2020		2021	
	Revenue	Profit	Revenue	Profit	Revenue	Profit
Q1	100	20	110	22	120	24
Q2	110	22	120	24	130	26
Q3	120	24	130	26	140	28
Q4	130	26	140	28	150	30
Annual	460	92	490	98	520	104

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia



10 Idekabtagen wikleucel vs teklistamab – badanie RWE

W doniesieniu konferencyjnym *Song 2024* przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego w oparciu o dane pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach którego porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych terapii CAR-T, w tym idekabtagenu wikleucelu, z teklistamabem.

W badaniu wykorzystano dane chorych leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, które zaczerpnięto z bazy danych *TriNetX Global Collaborative Network*. We wspomnianym rejestrze poszukiwano danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym, u których w okresie od 2021 do 2023 roku zastosowano terapię CAR-T lub teklistamab. Zidentyfikowanych w ten sposób pacjentów, przypisywano do odrębnych kohort: kohorta 1 – pacjenci, u których zastosowano terapię CAR-T, bez leczenia teklistamabem; kohorta 2 – pacjenci, którzy byli leczeni teklistamabem w zadanym okresie, ale nie otrzymali terapii CAR-T. Następnie, przeprowadzono dopasowanie analizowanych kohort.

W analizie uwzględniono ocenę następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: zespół uwalniania cytokin (CRS, z ang. *Cytokine Release Syndrome*) i neurotoksyczność związana z terapią CAR-T (ICANS, z ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

Do badania włączono 458 pacjentów leczonych teklistamabem oraz 391 chorych, u których zastosowano terapię CAR-T, w tym 277 pacjentów otrzymało idekabtagen wikleucelu (ide-cel), a 114 ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel).

Spośród terapii CAR-T analizowanych w niniejszym badaniu, jedyną interwencją istotną dla analizy własnej jest terapia ide-cel. W związku z tym poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki analiz przeprowadzonych dla tej grupy chorych (nie ekstrahowano danych dla pacjentów leczonych cilta-cel ani dla połączonej grupy, obejmującej chorych u których zastosowano dowolną terapię CAR-T).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel vs teklistamab.

Tabela 143. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel vs tecli, na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Song 2024*).

Punkt końcowy	ide-cel		tecli		Porównanie ide-cel vs tecli, HR (95% CI)
	N ¹	I. zdarzeń	N ¹	I. zdarzeń	
OS	214	23	214	48	0,329 (0,197; 0,550)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Punkt końcowy	ide-cel		tecli		Porównanie ide-cel vs tecli, HR (95% CI)
	N ¹	l. zdarzeń	N ¹	l. zdarzeń	
CRS		74		59	1,204 (0,853; 1,701)
ICANS		24		27	0,758 (0,432; 1,330)

1 liczba pacjentów narażonych;

Analiza objęła po 214 pacjentów włączonych do każdej z porównywanych grup. W grupie pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel odnotowano 23 przypadki zgonów, podczas gdy w grupie leczonej teklistamabem zmarło 48 chorych. Wyniki przeprowadzonej przez autorów analizy wskazywały na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny po otrzymaniu ide-cel w porównaniu do leczenia teklistamabem, HR = 0,329 (95% CI: 0,197; 0,550).

W analizie bezpieczeństwa zaobserwowano następujące wyniki: w grupie ide-cel odnotowano więcej przypadków zespołu uwalniania cytokin niż w grupie leczonej teklistamabem (74 vs 59), jednak nie przekładało się to na istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami, HR = 1,204 (95% CI: 0,853; 1,701). Ryzyko występowania ICANS również było zbliżone w obu porównywanych grupach chorych, HR = 0,758 (95% CI: 0,432; 1,330).

11 Idekabtagen wikleucel – badania RWE

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 23 publikacje prezentujące wyniki badań obserwacyjnych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, z ang. *real-world Evidence*): *Akhtar 2024a*, *Ferreri 2023*, *Hansen 2023*, *Hashmi 2024*, *Khouri 2024*, *Sidana 2024*, *Zanwar 2024*, *Dima 2024*, *Kalariya 2024*, *Lee 2023*, *Karschnia 2023*, *Logue 2022*, *Wesson 2024*, *Oswald 2023* prowadzonych w ośrodkach na terenie USA, *Fischer 2024*, *Kirchberg 2024*, *Richardson 2025* – badania niemieckie, *Frenking 2024* – ośrodki w Niemczech i USA, *Gagelmann 2024* – w USA i Europie, *Caillot 2024*, *Ferment 2024* (badanie FENIX) – badania francuskie, *Sanoyan 2023* – prowadzone w Szwajcarii, oraz *Gong 2024* – badanie na podstawie wyników bezpieczeństwa z bazy danych FAERS.

11.1 Opis metodyki włączonych badań

Analizowane badania RWE (*Real-World Evidence*) miały charakter retrospektywny i obserwacyjny, z wyjątkiem jednego prospektywnego badania oceniającego jakość życia zależną od zdrowia na terenie USA (*Oswald 2023*). Dane pochodziły z różnych źródeł, w tym rejestrów krajowych (np. francuski rejestr DESCAR-T), konsorcjów (np. Myeloma CAR T Consortium), oraz baz danych poszczególnych ośrodków medycznych, m.in. międzynarodowego centrum transplantacji krwi i szpiku CIBMTR w USA zbierającego dane z ponad 300 ośrodków z całego świata. W większości były to badania wieloośrodkowe, tylko 6 prowadzone było w pojedynczych ośrodkach. W analizowanych badaniach nie wprowadzono grupy kontrolnej, wszystkie dotyczą oceny terapii ide-cel; jedynie 4 publikacje prezentują wyniki działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania ide-cel, cilta-cel (lek nie stanowił komparatora w niniejszym raporcie, więc nie zaprezentowano tych wyników) [*Gagelmann 2024*, *Karschnia 2023* i *Richardson 2025*] i również teklistamabu [*Gong 2024*]. Okres obserwacji pacjentów w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. Niektóre badania obejmowały krótki okres obserwacji (np. *Logue 2022* i *Richardson 2025* – odpowiednio 100 i 200 dni po wlewie ide-cel), podczas gdy inne miały dłuższy okres obserwacji (np. *Zanwar 2024* – mediana 18,2 miesiąca). Zróżnicowanie okresu obserwacji może wpływać na porównywalność wyników między badaniami.

Opisywane badania były finansowane częściowo z grantów naukowych lub darowizn, a w innych autorzy deklarowali brak finansowania lub konfliktu interesów albo brak było informacji na ten temat. Jedynie w *Akhtar 2024a* wyraźnie napisano, że badanie było finansowane przez firmę Bristol Myers Squibb.

Niektóre badania, zwłaszcza te prowadzone w USA, obejmowały te same ośrodki. Na przykład, 11 ośrodków z USA uczestniczyło w badaniach *Ferreri 2023*, *Hansen 2023*, *Sidana 2024* i *Zanwar 2024*. Ponadto badania te prowadzono w podobnym okresie – rekrutacja pacjentów trwała od 2021 do 2022 roku.

Istnieje więc duże prawdopodobieństwo, że w różnych badaniach mogli uczestniczyć powtarzający się pacjenci. W związku z tym przyjęto analizę wyników nie dla poszczególnych badań, ale dla krajów w którym były prowadzone – i tak możemy wyróżnić badania z USA, Niemiec, Francji, Szwajcarii oraz z bazy danych FAERS.

Tabela 144. Charakterystyka metodyki badań RWE; ide-cel.

Kraj prowadzenia badania	Publikacja źródłowa	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja NICE	Ramy czasowe rekrutacji	Okres obserwacji	Liczba osób w populacji	Liczba ośrodków	Sponsor
USA	<i>Ferreri 2023</i>	RWE, retrospektywne, obserwacyjne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	afereza od 06.2021 do 11.2022, podany wlew ide-cel	mediana: 6,0 mies.	153	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA	bd.
USA	<i>Hansen 2023</i>	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	afereza od 01.04.2021 do 28.02.2022, i podany wlew ide-cel	mediana: 6,1 mies. (zakres: 0,0-13,1) od wlewu ide-cel, 8,0 mies. (zakres: 1,7-14,3) od leukaferezy	159	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA z the Myeloma CAR T Consortium	bd.
USA	<i>Hashmi 2024</i>	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	wlew ide-cel od 01.04.2021 do 01.05.2022	mediana: 9,9 mies.	211	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA z US Myeloma Immunotherapy Consortium	bd.
USA	<i>Khouri 2024</i>	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	afereza od 01.04.2021 do 01.05.2022, podany wlew ide-cel	mediana: 5,4 mies. (IQR: 2,1-8,3; max 12,9)	214	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA z the US Myeloma Immunotherapy Consortium	Niniejsze badanie nie otrzymało żadnego konkretnego grantu od agencji finansujących z sektora publicznego, komercyjnego ani non-profit.
USA	<i>Sidana 2024</i>	RWE, retrospektywne, obserwacyjne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	afereza od 01.05.2022 do 21.06.2022, podany wlew ide-cel	mediana: 9,6 mies.	214	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA z US Myeloma Immunotherapy Consortium	Częściowo z grantu NCCI i darowizny od rodziny Hyer, oraz wsparta przez Pentecost Family Myeloma Research Center. F.L.L. z

Kraj prowadzenia badania	Publikacja źródłowa	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Ramy czasowe rekrutacji	Okres obserwacji	Liczba osób w populacji	Liczba ośrodków	Sponsor
								nagród naukowych
USA	Zanwar 2024	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	wlew idecel od 01.05.2021 do 30.06.2024	mediana: 18,2 mies. (95% CI: 17; 19,3)	351 [EMD: 84, brak EMD: 267]	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA	Brak istotnego finansowania do ujawnienia na potrzeby tego badania
USA	Dima 2024	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	afereza do 15.05.2023, podany wlew idecel	mediana: 10 mies.	69	wieloośrodkowe: 3 ośrodki w USA- część ośrodków USMIRC	Badania te nie otrzymały żadnego konkretnego grantu od agencji finansujących z sektora publicznego, komercyjnego ani non-profit.
USA	Kalariya 2024	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	afereza i wlew idecel od 12.05.2021 do 31.08.2022, a następnie obserwacja do 11.2023	mediana: 14,2 mies.	156	wieloośrodkowe: 5 ośrodków w USA	Częściowo z programów i grantów naukowych
USA	Akhtar 2024a	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	wlew idecel od 05.2021 do 06.2023, a następnie obserwacja ≥100 dni; DCO: 10.10.2023	mediana: 11,6 mies. (zakres: 1,1-26,7)	821	wieloośrodkowe: dane z USA z rejestru Cl-BMTR [ponad 300 ośrodków na całym świecie przesyła dane do Cl-BMTR]	Badanie finansowane przez Bristol Myers Squibb; CIBMTR jest finansowane częściowo przez NCI, NHLBI, NIAID, CIDR oraz przez podmioty gospodarcze
USA	Lee 2023	retrospektywne, obserwacyjne	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 1, 5]	wlew idecel od 05.2021 do 10.2022	mediana: 6,09 mies.	78	1 ośrodek w USA (National Cancer Institute-Designated Comprehensive Cancer Center)	Z grantu naukowego
USA	Karschnia 2023	retrospektywne, obserwacyjne	IVC 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	terapia CAR-T anty-BCMA w latach 2016-2023	12 mies. po wlewie idecel	36^	1 ośrodek w USA (Massachusetts)	bd., autorzy złożyli oświadczenie na temat potencjalnego

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kraj prowadzenia badania	Publikacja źródłowa	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Ramy czasowe rekrutacji	Okres obserwacji	Liczba osób populacji	Liczba ośrodków	Sponsor
							General Hospital)	konfliktu interesów
USA	Logue 2022	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	wlew idecel od 01.05.2021 do 30.12.2021	100 dni; 47/52 pacj. osiągnęło 90 dni FU	52	wieloośrodkowe: 2 ośrodki w USA (Moffitt Cancer Center, Stanford University, and Medical University of South Carolina)	Częściowo z grantu NCCI i darowizny od rodziny Hyer, oraz wsparta przez Pentecost Family Myeloma Research Center. F.L.L. z nagród naukowych
USA	Wesson 2024	retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	wlew idecel od 05.2021 do 04.2023	wczesny FU 29 dni po wlewie, i 3 mies. po wlewie	90	wieloośrodkowe: 4 ośrodki w USA	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
USA	Oswald 2023	prospektywne	IVA / 7/8 [brak pkt za pyt. 6]	05.2021 do 08.2022	90 dni po wlewie idecel	42	wieloośrodkowe: 2 ośrodki w USA (Moffitt Cancer Center)	Częściowo przez nagrodę naukową dla ośrodka, oraz z programu BBSR, a także z grantu NIH-NCI
Niemcy	Fischer 2024	retrospektywne, obserwacyjne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	bd.	mediana: 178 dni (~5,8 mies.)	27	1 ośrodek w Niemczech (University Hospital in Leipzig)	Finansowanie w ramach Open Access umożliwiające i zorganizowane przez Projekt DEAL
Niemcy	Kirchberg 2024	retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	od 06.2022 do 02.2023	bd.	27 [po HSCT: 5, brak HSCT: 22]	1 ośrodek w Niemczech (University Hospital in Leipzig)	bd., autorzy zgłoszyli oświadczenie o braku konfliktu interesów
Niemcy	Richardson 2025	RWE, retrospektywne	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	bd.	200 dni po wlewie CAR-T	42	4 ośrodki w Niemczech	bd., autorzy zgłoszyli oświadczenie na temat potencjalnego konfliktu interesów
Niemcy/USA	Frenking 2024	retrospektywne, obserwacyjne	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	do 05.2023; DCO 25.09.2023	mediana: 9,6 mies. (95% CI: 7,9; 11,6)	129	wieloośrodkowe: 2 ośrodki w Niemczech	Bad. finansowane przez IMS i fundację Paula and Rodger Riney

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kraj prowadzenia badania	Publikacja źródłowa	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Ramy czasowe rekrutacji	Okres obserwacji	Liczba-ność po- pulacji	Liczba ośrodków	Sponsor
							i 1 ośrodek w USA	Foundation, oraz z grantów naukowych
Ameryka Płn./Europa	Gagelmann 2024	retrospektywne, obserwacyjne	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	bd.	mediana: 10,7 mies. (95% CI: 8,5; 13) dla całej włączonej kohorty	171 dla ide-cel	wieloośrodkowe: 3 ośrodki w USA i 7 w Europie	Częściowo z grantu naukowego oraz współfinansowane przez Unię Europejską i Hiszpańskie Towarzystwo Walki z Rakiem (AECC)
Francja	Caillot 2024	retrospektywne, w ramach programu wczesnego dostępu (early access program)	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 1, 5]	08.2021 do 04.2023; DCO 10.11.2023	12 mies. po wlewie ide-cel, mediana: 15,2 mies. (zakres: 3,7-26,8)	24	1 ośrodek (Francja)	Brak ujawnienia informacji finansowych
Francja	Ferment 2024, badanie FENIX	RWE, obserwacyjne, retrospektywne, rejestr DESCAR-T [NCT04328298]	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	afereza od 01.04.2021 do 01.05.2022, podany wlew ide-cel	mediana: 12,2 mies. (95% CI: 11,5; 12,3)	159	wieloośrodkowe: 11 szpitali (Francja)	bd., autorzy złożyli oświadczenie na temat potencjalnego konfliktu interesów
Szwajcaria	Sanoyan 2023	RWE, retrospektywne	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 8]	wlew ide-cel od 06.2022 do 10.2022	mediana: 5,7 mies. (zakres: 0,6-9,0)	16	1 ośrodek (Szwajcaria)	bd.
FAERS	Gong 2024	Retrospektywne, na podst. bazy danych FAERS	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	pierwszy kwartał 2019 do drugi kwartał 2023	bd.	584 ide-cel i 723 teclista-mab	bd.	bd.

[^] w badaniu oceniano toksyczności neurologiczne po zastosowaniu komórek CAR T skierowanych na BCMA; do badania włączono 76 pacjentów z rrMM, których analizowano w podziale na pacjentów z ICANS i bez ICANS; charakterystykę populacji przedstawiono łącznie dla całej włączonej kohorty oraz w podziale na pacjentów z ICANS i bez ICANS, brak jest więc danych dotyczących bezpośrednio 36 pacjentów, którzy otrzymali ide-cel

IVA – seria przypadków – badanie pretest/posttest;

IVC – inne badanie grupy pacjentów;

EMD – choroba pozaszpikowa;

USMIRC – US Myeloma Innovations Research Collaborative (współpraca badawcza w zakresie innowacji w zakresie szpiczaka w USA);

Skala NICE: 8 pytań punktowanych 1 pkt za odpowiedź tak, 0 za odpowiedź nie. Pytania: 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Badania RWE miały zróżnicowane cele, skupiając się na różnych aspektach terapii ide-cel u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (rrMM). Najczęstszym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mająca na celu potwierdzenie

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

wyników uzyskanych w badaniu rejestracyjnym *KarMMA* i ocenę, jak ide-cel sprawdza się u pacjentów leczonych poza kontrolowanym środowiskiem badania klinicznego. Badania uwzględniały również ocenę skuteczności ide-cel w cięższej populacji niż włączona do badań klinicznych – u pacjentów, którzy z różnych powodów (np. cytopenie, duża liczba wcześniejszych linii leczenia, w tym wcześniejsze leczenie ukierunkowane na BCMA, niewydolność nerek) nie mogliby wziąć udziału w klinicznym badaniu eksperymentalnym. Niektóre badania koncentrowały się na ocenie wpływu określonych czynników na skuteczność i bezpieczeństwo terapii ide-cel: np. obecności choroby pozaszpikowej (EDM) [Zanwar 2024], wystąpienia wczesnej progresji (w okresie do 3 miesięcy po wlewie ide-cel) [Hashmi 2024], wpływu wcześniejszego HSCT na uzyskiwane wyniki terapii ide-cel [Kirchberg 2024], czy też skuteczności u pacjentów z niewydolnością nerek [Sidana 2024] lub u osób w podeszłym wieku [Kalariya 2024], a także u osób starszych i słabych [Akhtar 2024a]. Niektóre badania, np. Karschnia 2023, Wesson 2024 i Gong 2024, skupiały się na szczegółowej analizie wybranych aspektów bezpieczeństwa ide-cel, takich jak zespół uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczność czy zakażenia. W jednym z badań [Oswald 2023] głównym celem była prospektywna ocena jakości życia zależnej od zdrowia pacjentów leczonych ide-cel.

Tabela 145. Cel badań RWE i prezentowane punkty końcowe.

Badanie	Publikacja	Cel	Punkty końcowe
USA	<i>Ferreri 2023</i>	ocena skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię BCMA, jednak w niniejszej analizie wykorzystano jedynie wyniki u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali terapii BCMA (wcześniejsze leczenie BCMA stanowiło kryterium wykluczające populację w niniejszym raporcie)	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, DOR, PFS, OS)
USA	<i>Hansen 2023</i>	ocena skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel stosowanego w ramach standardowej opieki RWE zgodnie z FDA	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, DOR, PFS, OS)
USA	<i>Hashmi 2024</i>	ocena czynników związanych z wczesną progresją (progresja lub zgon z powodu szpiczaka ≤ 3 miesiące po wlewie komórek CAR-T) u pacjentów leczonych standardową terapią ide-cel	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)
USA	<i>Khoury 2024</i>	ocena, w jaki sposób wielkość zmiany we krwi obwodowej od leukaferazy do limfodeplecji wpływa na wyniki kliniczne w dużej kohorcie pacjentów w warunkach rzeczywistych leczonych standardowym ide-cel	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)
USA	<i>Sidana 2024</i>	ocena rzeczywistych wyników leczenia pacjentów z rrrMM i niewydolnością nerek (RI) leczonych ide-cel	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)
USA	<i>Zanwar 2024</i>	ocena wpływu choroby pozaszpikowej na wyniki leczenia ide-cel	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)
USA	<i>Dima 2024</i>	ocena rzeczywistych wyników pacjentów leczonych ide-cel, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do badania KarMMA	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)
USA	<i>Kalariya 2024</i>	ocena ide-cel u starszych (≥ 65 lat) i młodszych (< 65 lat) pacjentów, a także zbadanie kruchości organizmu i różnych czynników geriatrycznych, w tym chorób	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Badanie	Publikacja	Cel	Punkty końcowe
współistniejących, polipragmazji, upadków, stanu sprawności i dysfunkcji narządów			
USA	<i>Akhtar 2024a</i>	ocena ide-cel u pacjentów starszych (≥ 70 lat) i słabych (SFI ≥ 2) z rrMM*	skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS), bezpieczeństwo
USA	<i>Lee 2023</i>	ocena zdarzeń sercowych związanych z terapią ide-cel	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)
USA	<i>Karschnia 2023</i>	ocena toksyczności neurologicznych (ICANS) po terapii ide-cel	bezpieczeństwo (ocena toksyczności neurologicznych)
USA	<i>Logue 2022</i>	próba oceny wczesnych cytopenii po wlewie ide-cel	ocena wczesnych cytopenii i zakażeń w ciągu 100 dni po wlewie ide-cel, skuteczność (ocena odpowiedzi)
USA	<i>Wesson 2024</i>	ocena wczesnego profilu toksyczności komercyjnych leków ide-cel i cilta-cel w rzeczywistej populacji chorych na rrMM, ze szczególnym uwzględnieniem CRS i ICANS, a także zbadanie przyczyn wczesnej śmiertelności bez nawrotu (NRM, <i>non-relapse mortality</i>) w celu oceny rzeczywistego czasu trwania konieczności monitorowania chorych po podaniu standardowej terapii CAR-T	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi)
USA	<i>Oswald 2023</i>	ocena jakości życia pacjentów leczonych ide-cel	PROs, HRQoL, bezpieczeństwo
Niemcy	<i>Fischer 2024</i>	ocena dynamiki komórkowej po terapii komórkami CAR-T, wykonano również ocenę odpowiedzi na leczenie	bezpieczeństwo, ocena skuteczności (ocena odpowiedzi)
Niemcy	<i>Kirchberg 2024</i>	ocena wpływu wcześniejszego allo-HSCT na terapię komórkami CAR-T	bezpieczeństwo, ocena skuteczności (PFS)
Niemcy	<i>Richardson 2025</i>	ocena cech, częstości występowania i czynników ryzyka powikłań infekcyjnych terapii CAR-T anty-BCMA w rrMM	bezpieczeństwo (zakażenia)
Niemcy/USA	<i>Frenking 2024</i>	ocena wskaźnika EASIX jako markera ryzyka poważnych powikłań i działań niepożądanych po terapii komórkami CAR-T z zastosowaniem ide-cel	ocena bezpieczeństwa (obliczano wskaźnik EASIX- wskaźnik aktywacji i stresu śródłbionka, jako marker wystąpienia ciężkiego późnego ICATH i ICANS), ocena skuteczności (ocena odpowiedzi, PFS, OS)
Ameryka Płn./Europa	<i>Gagelmann 2024</i>	Opis i analiza dużej, zróżnicowanej kohorty pacjentów leczonych komercyjnie lub w warunkach akademickich terapią CAR-T skierowaną przeciwko antygenowi dojrzenia komórek B (BCMA) w Ameryce Północnej i Europie. Celem była identyfikacja potencjalnych różnic między regionami i czynników ryzyka wczesnego niepowodzenia leczenia, aby wskazać pacjentów, którzy mogliby odnieść największe korzyści ze stosowania terapii CAR-T	ocena bezpieczeństwa, ocena skuteczności (PFS, OS, ocena odpowiedzi – nie uwzględniona w raporcie ze względu na brak prezentacji w publikacji wyników liczbowych dla ide-cel; przedstawiono jedynie krzywe Kaplana-Meiera dla oceny punktów typu czas do zdarzenia oraz wykresy słupkowe dla danych kategorycznych)
Francja	<i>Caillot 2024</i>	ocena skuteczności, bezpieczeństwa i długoterminowych wyników leczenia w ramach programu wczesnego dostępu do ide-cel we Francji [w 1 ośrodku]	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, MRD, PFS, OS)
Francja	<i>Ferment 2024, badanie FENIX</i>	ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku ide-cel w warunkach rzeczywistych	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)
Szwajcaria	<i>Sanoyan 2023</i>	rzeczywiste doświadczenia z komercyjnym zastosowaniem leku ide-cel u pacjentów z rrMM	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi)

Badanie	Publikacja	Cel	Punkty końcowe
FAERS	Gong 2024	zidentyfikowano zgłoszenia dotyczące działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków ide-cel, ciltacel i teklistamabu w okresie od pierwszego kwartału 2019 r. do drugiego kwartału 2023 r.	bezpieczeństwo
* do oceny kruchości/słabości pacjenta wykorzystano zaadaptowaną wersję wcześniej opisanego uproszczonego wskaźnika kruchości (SFI, z ang. <i>Simplified Frailty Index</i>); ALC – bezwzględna liczba limfocytów (<i>absolute lymphocyte count</i>); ICATH – hematotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (<i>immune effector cell-associated hematotoxicity</i>); ICANS – zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>).			

Informacje na temat przepływu pacjentów przez badania RWE nad ide-cel są ograniczone. Brak jest szczegółowych danych o przyczynach wykluczenia z badania, przerwaniu leczenia lub zgonach. Wynika to z charakteru badań – były to badania retrospektywne, obserwacyjne, w których dane zbierano wstecz z elektronicznej bazy danych lub rejestrów szpitalnych, w związku z czym niektóre dane mogłyby nie być dostępne. Ponadto badania RWE są bardziej heterogeniczne, niż randomizowane badania kliniczne, pod względem rodzaju prezentowanych danych. Ogółem w większości badań podawano dane dotyczące liczby chorych, u których wykonano leukaferzę przed zaplanowaną terapią CAR-T ide-cel oraz liczbę chorych, u których wykonano wlew ide-cel. Najczęściej podawaną przyczyną nie otrzymania wlewu leku było wystąpienie progresji choroby lub zgonu przed infuzją lub niepowodzenie produkcji ide-cel (rzadziej). W poniższej tabeli zebrano szczegóły dotyczące liczebności pacjentów na poszczególnych etapach oraz wszelkie dostępne dane dotyczące przyczyn przerywania terapii.

Tabela 146. Przepływ pacjentów w badaniach RWE.

Badanie	Publikacja	
USA	Ferrerri 2023	<u>Kohorta nieleczona wcześniej BCMA</u> Leukaferza przed zaplanowaną terapią CAR-T ide-cel: N=183 - nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=14 - progresja choroby/zgon przed wlewem: n=9 - niepowodzenie produkcji: n=5 - oczekiwanie na wlew w momencie odcięcia danych: N=4 Otrzymanie wlewu ide-cel; N=165 - pacjent żyje, ale okres obserwacji jest za krótki na ocenę odpowiedzi po 30 dniach w momencie odcięcia danych: N=12 Otrzymanie wlewu ide-cel i możliwość oceny: N=153 - możliwość oceny odpowiedzi przynajmniej po 30 dniach od wlewu: N=144 - zgon przed pierwszą oceną odpowiedzi: N=4 - brak możliwości oceny odpowiedzi wg kryteriów IMWG: N=5
		Leukaferza przed zaplanowaną terapią CAR-T ide-cel: N=196 - nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=17 - progresja choroby/zon przed wlewem: n=12 - niepowodzenie produkcji: n=5

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Badanie	Publikacja	
		- oczekiwanie na wlew w momencie odcięcia danych: N=20 Otrzymanie wlewu ide-cel; N=159 - ide-cel w ramach standardowego leczenia: N=158 - ide-cel w ramach rozszerzonego programu wczesnego dostępu: N=1 Obserwacja bez zgonu w okresie 3 miesięcy po wlewie ide-cel przed datą odcięcia danych: 115/129 (89%)
USA	Hashmi 2024	Leukaferesa przed 01.05.2022: N=235 - nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=20 - progresja choroby/zon przed wlewem: n=15 - niepowodzenie produkcji: N=5 Otrzymanie wlewu ide-cel: N=215 - okres obserwacji <3 mies.: N=4 Analizowana kohorta: N=211 - PD w okresie ≤3 mies.: N=43 - brak PD w okresie ≤3 mies.: N=168
USA	Khouri 2024	Wyjściową charakterystykę populacji podano dla populacji: N=215 W analizie uwzględniono N=214 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel.
USA	Sidana 2024	W analizie uwzględniono N=214 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel. Dla takiej samej liczby chorych przedstawiono wyjściową charakterystykę.
USA	Zanwar 2024	W analizie uwzględniono N=351 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel. Dla takiej samej liczby chorych przedstawiono wyjściową charakterystykę (w podziale na podgrupy z obecnością lub bez EMD).
USA	Dima 2024	Do 15 maja 2023 r. leukaferezę w celu wytworzenia ide-cel wykonano u 120 pacjentów z rrMM, 77 (64%) nie spełniało kryteriów kwalifikowalności do badania <i>KarMMa</i>, a u 69 (58%) wykonano wlew ide-cel. W analizie uwzględniono N=69 pacjentów.
USA	Kalariya 2024	Leukaferesa przed zaplanowaną terapią CAR-T ide-cel: N=164 - nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=8 - progresja choroby/zon przed wlewem: n=6 - niepowodzenie produkcji: n=2 Otrzymanie wlewu ide-cel; N=156 <65 lat: N=81 ≥65 lat: N=75 ≥70 lat: N=36
USA	Akhtar 2024a	W analizie uwzględniono N=821 pacjentów, n=251 w wieku ≥70 lat i n=570 w wieku <70 lat.
USA	Lee 2023	W analizie uwzględniono N=78 pacjentów.
USA	Karschnia 2023	W analizie uwzględniono N=76 pacjentów, których podzielono na podgrupy z ICANS n=31 i bez ICANS n=45. Spośród całej włączonej kohorty wlew ide-cel otrzymało n=36 (47,4%) pacjentów.
USA	Logue 2022	Chemioterapia limfodeplecyjna fludarabina + cyklofosfamidem i wlew ide-cel: N=52 - Nieemożliwe do oceny: N=1 - Zgon w dniu 8 z powodu CRS st. 5: N=1 Uzyskanie 30 dni okresu obserwacji: N=51 - Cenzorowani z dalszej analizy: N=4

Badanie	Publikacja	
		– Zgon w dniu 73 w powodu toksyczności neurologicznej: N=1 – PD (w dniach 38, 42, 66): N=3 Uzyskanie 90 dni okresu obserwacji: N=47
USA	Wesson 2024	Leukaferesa z zamiarem wytworzenia produktu CAR-T: N=157 ▪ nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=28 – progresja choroby/zon przed wlewem: n=11 – oczekiwanie na wlew w momencie odcięcia danych: n=17 Otrzymanie wlewu CAR-T: N=129 ▪ Otrzymanie ide-cel: N=90 ▪ Otrzymanie cilta-cel: N=39 [nie uwzględniony w raporcie – nie stanowi komparatora]
USA	Oswald 2023	Skryning: N=150 ▪ Nie kwalifikujący się do włączenia: N=52 ▪ Kwalifikujący się, ale osiągnął cel rekrutacyjny przed nawiązaniem kontaktu: N=35 Kwalifikacja: N=63 ▪ Odmowa udziału: N=13 – Przytłoczony: N=10 – Niezainteresowany badaniami: N=3 ▪ Brak możliwości kontaktu: N=1 Wyrażenie zgody: N=49 (77,8% zakwalifikowanych) ▪ Wycofanie: N=3 – Przytłoczony: N=1 – Komplikacje zdrowotne: N=2 ▪ Wycofanie – nie ukończono początkowej oceny: N=4 Ukończenie oceny początkowej i analiza: N=42 (66,7% zakwalifikowanych) Dzień 0: N=34 (80,9% analizowanych) ▪ Zgon w 5 dniu: N=1 Dzień 30: N= 39 (95,1%) Dzień 60: N=40 (97,6%) Dzień 90: N=40 (97,6%)
Niemcy	Fischer 2024	Włączono N=27 pacjentów.
Niemcy	Kirchberg 2024	Włączono N=27 pacjentów – u wszystkich wykonano aferezę i wlew ide-cel.
Niemcy	Richardson 2025	W analizie uwzględniono N=80 pacjentów, spośród których N=42 otrzymało wlew ide-cel
Niemcy/USA	Frenking 2024	Włączono N=129 pacjentów. Otrzymanie ide-cel do maja 2023: N=63 z kohorty niemieckiej i N=66 z kohorty USA
Ameryka Płn./Europa	Gagelmann 2024	Włączono 269 pacjentów z rrMM, którym podano wlew komórek CAR-T, n=136 w kohorcie z Europy i n=133 w kohorcie z USA. N=171 otrzymało wlew ide-cel; N=38 wlew cilta-cel, N=60 wlew komórek CAR-T wyprodukowanych w naukowych ośrodkach akademickich.
Francja	Caillot 2024	Skryning w okresie od sierpnia 2021 do kwietnia 2023: N=26 ▪ Zgon przed otrzymaniem wlewu ide-cel: N=2 Otrzymanie ide-cel: N=24
Francja	Ferment 2024,	W badaniu tym, obejmującym 176 pacjentów, u których przeprowadzono aferezę, 17 pacjentów (10%) nie otrzymało infuzji ide-cel. Przyczyny:

Badanie	Publikacja
	badanie <i>FENIX</i> ▪ zgon przed podaniem leku (6 pacjentów), ▪ znaczące pogorszenie stanu klinicznego po aferizie (3 pacjentów), ▪ niepowodzenie w procesie produkcji leku (5 pacjentów), ▪ odmowa wlewu przez pacjenta (2 pacjentów), ▪ decyzja lekarza o niepodawaniu leku (1 pacjent). Otrzymanie ide-cel: N=159 (90%) ▪ terapia pomostowa przed wlewem ide-cel: N=137 (86%) Wynik oceny w momencie ostatniej obserwacji: ▪ utrzymująca się odpowiedź: N=82 (52%) ▪ PD: N=69 (43%), w tym 28 (18%) zgonów ▪ Zgon bez PD: N=8 (5%)
Szwajcaria	<i>Sanoyan 2023</i> Całkowity wskaźnik powodzenia produkcji ide-cel wyniósł 88%; jeden (6%) pacjent otrzymał produkt niezgodny ze specyfikacją (OOS), jeden (6%) pacjent wymagał drugiej aferzy z powodu niewystarczającej jakości produkcji. Mediana czasu od aferzy do infuzji ide-cel dla całej kohorty wyniosła 7 (zakres: 7–11) tygodni. Mediana czasu hospitalizacji w związku z podaniem ide-cel wyniosła 18 (zakres: 16–41) dni. Wstępne dane dotyczące odpowiedzi są dostępne od wszystkich 16 pacjentów, ocenianych w pierwszym aspiracie BM wykonanym w medianie 12 (zakres: 10–35) dni po infuzji ide-cel i drugim aspiracie BM po 10–12 tygodniach (ocena po 3 miesiącach). U jednego (6%) pacjenta z przedłużającą się toksycznością hematologiczną, ocena BM po 3 miesiącach została wykonana wcześniej, po 9 tygodniach obserwacji.
FAERS	<i>Gong 2024</i> Po wykluczeniu przypadków stosowania więcej niż jednego leku, zidentyfikowano łącznie 1803 indywidualne przypadki z 4423 działaniami niepożądanymi: ▪ ide-cel: N=584 pacjentów ▪ teklistamab: N=723

Badania RWE dostarczają cennych informacji, uzupełniając wyniki z badań klinicznych i pozwalając na lepsze zrozumienie zastosowania ide-cel w rzeczywistych warunkach klinicznych.

11.2 Charakterystyka włączonej populacji

11.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszystkie badania RWE dotyczyły populacji chorych na rrMM, u których zaplanowano leczenie terapią komórkami CAR-T ide-cel. Jednak w większości badań, z uwagi na ich retrospektywny, obserwacyjny charakter, kryteria selekcji populacji nie były dokładnie przedstawione. Wynikało to również z faktu, że były to badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, z ang. *real-world evidence*), mające na celu przybliżyć rzeczywistą ocenę terapii ide-cel w populacji ogólnej, czyli pacjentów którzy rzeczywiście będą leczeni taką terapią w przypadku jej refundacji. Dlatego poza informacją o wymogu stadium nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego, w większości publikacji nie sprecyzowano dodatkowych kryteriów włączenia dotyczących jednostki chorobowej.

Pacjentów włączano przeważnie na podstawie elektronicznych kart szpitalnych albo danych z rejestrów, w związku z czym kryteria selekcji dotyczyły głównie okresu (podawano zakres dat), w którym

odnotowano jakieś procedury (np. momentu wykonania leukaferazy, czy wlewu ide-cel), a dopiero następnie zbierano wstecz dane dotyczące charakterystyki pacjentów. W niektórych badaniach wprowadzono wymóg dostępnego okresu obserwacji chorych po podaniu wlewu ide-cel do momentu odcięcia danych – np. w *Ferreri 2023* wymagano ≥ 30 -dniowej oceny odpowiedzi, w *Hashmi 2024* ≥ 3 miesięcy obserwacji (ocena wczesnej progresji choroby, która występuje w tym okresie), w *Logue 2022* i *Akhtar 2024a* ocena po 100 dniach od wlewu ide-cel (w przypadku pierwszego z nich ocena wczesnych cytopenii i zakażeń), a w *Richardson 2025* ocena zakażeń po 200 dniach od wlewu. W pozostałych badaniach również wykonywano ocenę w podobnych okresach, jednak w kryteriach włączenia nie sprecyzowano wymogu dostępu danych dla określonego okresu obserwacji.

Wyjątkiem było szwajcarskie badanie *Sanoyan 2023*, w którym dokładnie sprecyzowano, że włączani chorzy mieli progresję choroby, zgodnie z kryteriami IMWG, po ≥ 3 poprzednich liniach leczenia i otrzymali wcześniej ≥ 1 inhibitor proteasomu, 1 lek immunomodulujący i 1 przeciwciało anti-CD38. Dalsze kryteria kwalifikowalności obejmowały stan sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 w momencie wskazania do leczenia i odpowiednią czynność narządów. Nie określono ograniczeń wiekowych. U pacjentów, którzy mogli otrzymać terapię komórkami CAR-T, ide-cel miał pierwszeństwo przed przeciwciałami bispecyficznymi. Również w *Caillot 2024* doprecyzowano, że włączano chorych z rMM wcześniej leczonych IMiD, PI i przeciwciałami anti-CD38, u których po ostatnim cyklu leczenia nastąpiła progresja choroby.

W niektórych badaniach zaznaczono, że ze względu na retrospektywny projekt badania zgoda pacjenta na udział nie była wymagana (zachowano wszelkie środki ochrony danych). Natomiast w jedynym prospektywnym badaniu *Oswald 2023* pacjenci musieli wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu – chorzy ci musieli również rozmawiać i czytać po angielsku, ze względu na konieczność wypełniania kwestionariuszy oceny jakości życia w tym języku.

Ze względu na cele niektórych badań (ocena wpływu konkretnych czynników na wyniki terapii ide-cel), w trakcie selekcji pacjentów wprowadzono dodatkowe kryteria włączenia: w *Sidana 2024* oceniano leczenie u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (RI zdefiniowano jako $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ w momencie terapii komórkami CAR-T, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ lub dializa zostały zdefiniowane jako ciężki RI), w *Zanwar 2024* u chorych z obecną chorobą pozaszpikową (pacjenci z EMD stanowią grupę o gorszych rokowaniach), w *Lee 2023* oceniano częstość występowania i czynniki ryzyka zdarzeń sercowych, w *Kirchberg 2024* oceniano wpływ wcześniejszego allo-HSCT na uzyskiwane wyniki leczenia ide-cel, w *Karschnia 2023* wystąpienie ICANS. W badaniach tych wyniki porównywano w podgrupach pacjentów z obecną i nieobecną cechą. Informacje z tych badań umożliwiły poszerzenie wnioskowania o terapii ide-cel

u pacjentów, którzy nie byli oceniani w ramach badań rejestracyjnych. W *Dima 2024* wyraźnie wręcz stwierdzono, że oceniano populację chorych nie kwalifikujących się do badania *KarMMa*.

Natomiast w przypadku badania *Gong 2024*, którego celem była analiza najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów nie związanych z nawrotem choroby (NMR) dla zatwierdzonych przez FDA immunoterapii ukierunkowanej na BCMA w terapii MM, brak było zdefiniowanych kryteriów selekcji populacji. Badanie prowadzono na danych zgłaszanych do bazy danych Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych (FAERS) Agencji FDA, która zawiera zgłoszenia zdarzeń niepożądanych, błędów w leczeniu i skarg dotyczących jakości produktu, ale nie gromadzi szczegółowych danych dotyczących charakterystyki pacjentów (poza płcią i wiekiem). Kryteria dotyczyły więc jedynie leku, jednostki chorobowej oraz raportowanych działań niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o kryteriach selekcji populacji do badań RWE.

Tabela 147. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań RWE.

Badanie	Publikacja	Szczegóły
USA	<i>Ferreri 2023</i>	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne w populacji pacjentów z rrMM, u których zaplanowano komercyjne leczenie produktem ide-cel w jednym z 11 amerykańskich ośrodków medycznych. Każdy ośrodek uzyskał niezależną instytucjonalną zgodę komisji etycznej i podpisano świadomą zgodę zgodnie z wymogami instytucjonalnymi. Dane zostały zebrane dla wszystkich pacjentów, którzy przeszli leukaferęz z zamiarem wytworzenia ide-cel w okresie od 1 kwietnia 2021 r. do 1 maja 2022 r. Natomiast do badania włączono dane od pacjentów, którzy otrzymali infuzję ide-cel i mieli ≥ 30-dniową ocenę odpowiedzi ukończoną do daty odcięcia danych. Pacjenci, którzy zmarli po wlewie ide-cel, ale przed oceną odpowiedzi, zostali uwzględnieni w analizach bezpieczeństwa i przeżycia, ale nie w analizie odpowiedzi. Zespół uwalniania cytokin (CRS) i zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej (ASTCT). Toksyczności hematologiczne zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami terminologii <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE). Każda instytucja sklasyfikowała odpowiedź na terapię zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG, ang. <i>International Myeloma Working Group</i>); jednak testy potwierdzające i obrazowanie w celu potwierdzenia CR u pacjentów z chorobą pozaszpikową nie były wymagane ze względu na retrospektywny projekt badania.
USA	<i>Hansen 2023</i>	Włączono wszystkich pacjentów z rrMM, którzy otrzymali ≥ 4 wcześniejsze linie terapii i przeszli leukaferęz od 1 kwietnia 2021 r. do 28 lutego 2022 r. z zamiarem komercyjnego wytworzenia ide-cel. Jeśli produkt CAR-T nie spełniał kryteriów produktu ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu. Toksyczność hematologiczna była oceniana na podstawie CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), natomiast CRS i NT były oceniane na podstawie kryteriów ASTCT (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>). Odpowiedź była oceniana na podstawie kryteriów IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka), według uznania badacza, ale ze względu na retrospektywny charakter naszego badania nie było wymagane spełnienie wszystkich kryteriów IMWG. Badania potwierdzające i obrazowanie w celu potwierdzenia CR w przypadku choroby pozaszpikowej nie były obowiązkowe. Pacjenci, którzy zmarli z powodu toksyczności lub mieli brakujące dane przy wystarczającym okresie obserwacji, są włączani do oceny odpowiedzi i uważani za nieodpowiadających na

Badanie	Publikacja	Szczegóły
		leczenie. MRD określono metodą clonoSEQ lub cytometrii przepływowej przy czułości co najmniej 10^{-5} komórek jądrzastych. Cytogenetyka wysokiego ryzyka została zdefiniowana przez obecność del (17p), t(4;14) i t(14;16) w dowolnym punkcie czasowym przed infuzją komórek CAR T.
USA	Hashmi 2024	Wieloośrodkowa retrospektywna analiza pacjentów z rrMM, którzy otrzymali SOC ide-cel od 1 kwietnia 2021 r. do 1 maja 2022 r. w jednym z 11 amerykańskich ośrodków medycznych. Zgoda komisji etycznej uzyskana niezależnie przez każdy ośrodek. Zespół uwalniania cytokin (CRS) i zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami ASTCT. Toksyczności hematologiczne zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami CTCAE. Odpowiedź na terapię została oceniona przez każdą placówkę zgodnie z kryteriami IMWG. Środki wspomagające, w tym profilaktyka chorób zakaźnych, stosowanie czynników wzrostu i leczenie CRS i ICANS, były stosowane zgodnie z wytycznymi placówki. W analizie wczesną progresję choroby zdefiniowano jako PD lub zgon z powodu szpiczaka, które wystąpiły ≤ 3 miesiące od wlewu. Z tego powodu wykluczono każdego pacjenta, u którego nie wystąpiło zdarzenie i który nie osiągnął 3 miesięcy okresu obserwacji, ponieważ nie można stwierdzić, czy wystąpiła u niego PD ≤ 3 miesięcy od wlewu. Każdy pacjent, który zmarł ≤ 3 miesiące z innych przyczyn (innych niż szpiczak), został włączony do kohorty pacjentów, u których nie wystąpiła PD ≤ 3 miesiące od wlewu. Zbadaliśmy różnice w charakterystyce pacjentów, choroby i terapii komórkami CAR-T, a także bezpieczeństwo i skuteczność w przypadku wczesnej PD, stosując testy χ^2 lub Kruskala-Wallisa.
USA	Khouri 2024	Retrospektywne wieloośrodkowe badanie pacjentów z rrMM, u których wykonano leukaferezę między 1 kwietnia 2021 r. a 1 maja 2022 r. w 11 amerykańskich akademickich ośrodkach medycznych, będących częścią US Immunotherapy Consortium, z zamiarem komercyjnego wytworzenia ide-cel. Wszyscy pacjenci otrzymali ≥ 4 wcześniejsze linie leczenia. Badanie zostało zatwierdzone przez Institutional Review Board każdego ośrodka i zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Zgoda pacjenta nie była wymagana ze względu na retrospektywny projekt badania. Jeśli produkt CAR-T nie spełniał kryteriów produktu ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu. Zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność (NT) oceniano zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej. Inne zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z CTCAE. Cytogenetyka wysokiego ryzyka została zdefiniowana jako obecność del (17p), t(4;14) i/lub t(14;16) w dowolnym punkcie czasowym przed infuzją ide-cel. Odpowiedź na CAR-T oceniano na podstawie kryteriów IMWG. Badania potwierdzające i obrazowanie w celu potwierdzenia CR w przypadkach choroby pozaszpikowej (EMD) nie były wymagane ze względu na retrospektywny charakter badania.
USA	Sidana 2024	Retrospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne pacjentów chorych na rrMM z upośledzeniem czynności nerek (RI) i bez niego leczonych ide-cel zgodnie z w ramach komercyjnego dostępu SOC z 11 ośrodków medycznych w US Multiple Myeloma Immunotherapy Consortium. Każdy ośrodek uzyskał niezależną zgodę komisji etycznej i świadomą zgodę zgodnie z wymogami lokalnymi. Włączono wszystkich pacjentów z rrMM, u których wykonano aferezę w celu komercyjnego wytworzenia ide-cel do 1 maja 2022 r. i infuzję do 21 czerwca 2022 r. Jeśli produkt CAR-T nie spełniał kryteriów produktu ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu. RI zdefiniowano jako CrCl < 50 ml/min w momencie terapii komórkami CAR-T na podstawie równania Cockrofta-Gaulta. CrCl < 30 ml/min lub dializa zostały zdefiniowane jako ciężki RI. Punkty odcięcia wybrano, na podstawie powszechnie stosowanych punktów odcięcia dla zmniejszenia dawki fludarabiny. Cytogenetyka wysokiego ryzyka została zdefiniowana jako obecność del (17p), t(4;14) i t(14;16) w dowolnym punkcie czasowym przed infuzją komórek CAR-T. Zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność oceniano na podstawie kryteriów ASTCT, a toksyczność hematologiczna oceniano na podstawie CTCAE. Odpowiedź oceniano na podstawie kryteriów IMWG, według uznania badacza, ale ze względu na retrospektywny charakter naszego

Badanie	Publikacja	Szczegóły
		badania nie wszystkie kryteria IMWG musiały zostać spełnione. Pacjenci, którzy zmarli z powodu toksyczności, są uwzględniani w ocenie odpowiedzi i uważani za nieodpowiadających. Pacjenci z niewystarczającą obserwacją, niemożliwą do oceny chorobą lub w przypadku których dane dotyczące odpowiedzi nie były dostępne, nie są uwzględniani w populacji podlegającej ocenie odpowiedzi.
		Populacja badawcza obejmowała pacjentów z rrMM, którzy byli poddawani ocenie pod kątem obecności choroby pozaszpikowej (EMD) i otrzymywali ide-cel w 11 amerykańskich ośrodkach akademickich w okresie od maja 2021 r. do kwietnia 2023 r. Badanie to zostało zatwierdzone przez odpowiednie komisje etyczne, uzyskano świadomą zgodę zgodnie z wytycznymi odpowiednich komisji etycznych, a badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską.
USA	Zanwar 2024	Odpowiedź została oceniona przez leczących badaczy na podstawie kryteriów IMWG, ale ze względu na retrospektywny charakter naszego badania nie było wymagane spełnienie wszystkich kryteriów IMWG. U pacjentów z chorobą oligo/niewydzielniczą można było ocenić całkowitą odpowiedź lub progresję na podstawie parametrów immunofiksacji, szpiku kostnego i obrazowania według uznania badacza. Mierzalną chorobę resztkową (MRD) określono za pomocą cytometrii przepływowej lub clonoSEQ®, zgodnie z praktyką instytucjonalną, przy czułości co najmniej 10^{-5} komórek jądrzastych. Pacjentów, którzy zmarli przed oceną odpowiedzi, uznano za nieodpowiadających na leczenie.
		Dane pochodzą z 3 amerykańskich instytucji akademickich, będących częścią US Myeloma Innovations Research Collaborative (USMIRC). Retrospektywna analiza obejmowała pacjentów, którzy przeszli aferezę do 15.05.2023 i którym podano SOC ide-cel. Żaden z pacjentów uwzględnionych w tej analizie nie spełnił kryteriów kwalifikowalności do badania <i>KarMMA</i> .
USA	Dima 2024	Kohortę oceniano pod kątem wyników bezpieczeństwa, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS), zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), zakażeń i toksyczności hematologicznej, a także wyników skuteczności, w tym ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR), całkowitego lub lepszego wskaźnika odpowiedzi ($\geq$ CR), przeżycia bez progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS). Odpowiedź na terapię oceniano zgodnie z kryteriami IMWG. CRS i ICANS oceniano zgodnie z kryteriami ASTCT. Inne zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z CTCAE.
		Dane zostały retrospektywnie zebrane z 5 amerykańskich ośrodków na potrzeby tego retrospektywnego badania. Zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej, oraz wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa, a także kwalifikowalności do badania <i>KarMMA</i> . Dane zebrano dla wszystkich pacjentów, u których wykonano leukaferzę, a następnie wlew ide-cel do 31 sierpnia 2022 r. oraz z okresem obserwacji po wlewie ide-cel do listopada 2023 r. Pacjenci, których choroba nie podlegała ocenie zgodnie z kryteriami IMWG oraz ci, którzy zmarli między wlewem ide-cel a przed pierwszą oceną odpowiedzi, zostali uwzględnieni w analizie odpowiedzi jako wykazujący PD. Pacjenci z $\geq$ PR byli uważani za odpowiadających, natomiast pacjenci ze StD lub PD byli uważani za nieodpowiadających na leczenie.
USA	Kalariya 2024	Jeśli wytworzony CAR-T nie spełniał kryteriów produktu specyfikacji FDA dla ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu, a ich wyniki zostały uwzględnione. Wszystkie dane o stosowanych interwencjach standardowego leczenia towarzyszącego, takie jak transfuzja krwi lub płytek krwi, stosowanie czynników wzrostu i dożylna infuzja immunoglobuliny zostały również zebrane. Definicja dysfunkcji narządów, chorób współistniejących, polipragmazji, dysfunkcji nerek i lista kryteriów kwalifikowalności do badania <i>KarMMA</i> w celu ustalenia kwalifikowalności pacjentów są zawarte w materiałach uzupełniających.
		Kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej zostały użyte do oceny zespołu uwalniania cytokin (CRS) i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych zostały użyte do oceny wszystkich toksyczności hematologicznych. Kryteria IMWG zostały użyte przez każdą instytucję do oceny odpowiedzi na terapię; jednak testy potwierdzające i obrazowanie w celu potwierdzenia CR u pacjentów z chorobą pozaszpikową nie były obowiązkowe ze względu na retrospektywny projekt badania.

Badanie	Publikacja	Szczegóły
		Gromadzenie danych było ujednolicone poprzez jednolity formularz ze słownikiem, dla którego przeprowadzono kontrolę jakości. Badanie to zostało zatwierdzone przez odpowiednie komisje etyczne, uzyskano świadomą zgodę zgodnie z wytycznymi odpowiednich komisji etycznych oddzielnie dla każdego z ośrodków.
		Dane pochodzą z rejestru CIBMTR (<i>the Center for International Blood and Marrow Transplantation</i>). Do badania włączano dorosłych pacjentów z rrMM po ≥ 2 liniach wcześniejszej terapii (zgodnie z zaleceniami do stosowania ide-cel). Włączano starszych, słabych pacjentów. Retrospektywnie wybrano dane dla pacjentów z USA, którzy otrzymali wlew ide-cel od maja 2021 do czerwca 2023 i mieli przynajmniej 100 dni obserwacji po wlewie. Starsi pacjenci definiowani byli jako osoby w wieku ≥ 70 lat. Za pacjentów słabych uznawano chorych z SFI ≥ 2. Wynik SFI uwzględnia 3 zmienne: wiek (76-80 lat – 1 punkt; >80 lat – 2 punkty), status ECOG (0 – 1 punkt; ≥ 2 – 2 punkty), indeks współistniejących chorób związanych z przeszczepem komórek krwiotwórczych (HCT CI ≥ 2 – 1 punkt)
		Główne punkty końcowe to odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów IMWG i PFS. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały ocenę OS, śmiertelności związanej z leczeniem (TRM, z ang. <i>Treatment-Related Mortality</i>), CRS, ICANS, klinicznie istotne zakażenia (jakiegokolwiek zakażenia wymagające leczenia i/lub dodatni wynik testu PCR na COVID-19) i przedłużającą się cytopenię (ANC <500 komórek/mm³ i/lub liczba płytek krwi $<20000/\mu\text{l}$ w dniu +30).
USA	Akhtar 2024a	W analizie wykorzystano statystyki opisowe. Porównania analiz jednoczynnikowych wykonano za pomocą testu chi kwadrat dla zmiennych kategorycznych i testem sumy rang Wilcoxona dla zmiennych ciągłych. Test Graya wykorzystano do analizy skumulowanego ryzyka i TRM, w celu porównania różnic pomiędzy wyróżnionymi podgrupami. Pacjenci z całkowitą odpowiedzią w momencie infuzji ide-cel byli wykluczani z analizy. Prawdopodobieństwo przeżycia obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera, a krzywe przeżycia porównano testem log-rank. Szacowane prawdopodobieństwo obliczano z 95% przedziałami ufności (CI). Modele proporcjonalnego ryzyka Coxa zostały użyte do zidentyfikowania czynników ryzyka. Wykonano dwie analizy wieloczynnikowe – jedną obejmującą wszystkich pacjentów i oceniającą wpływ wieku na wyniki (≥ 70 lat, 60-69 lat i <60 lat), drugi skupiający się na wynikach u pacjentów w wieku ≥ 70 lat. Zmienne uwzględnione w analizach: płeć, rasa (biali, czarni lub Afroamerykanie, inni, niezgłoszeni), stan sprawności ECOG w momencie infuzji (ECOG 0-1, ECOG > 2, brak), poprzednie linie terapii (4-5, 6-10, 11-15 i 16-21), poprzednia terapia ukierunkowana na BCMA z wyłączeniem wcześniejszej BCMA CAR-T (brak wcześniejszej terapii BCMA, terapia BCMA <6 miesięcy, BCMA >6 miesięcy), stadium ISS w momencie diagnozy (I, II, III i nieznane), komórki plazmatyczne w szpiku kostnym przed infuzją ($<50\%$, $>50\%$, nieznane), dehydrogenaza mleczanowa (LDH) przed infuzją (prawidłowa, podwyższona, nieznana), zgłoszona historia choroby pozaszpikowej (EMD) przed infuzją, status choroby w momencie infuzji ($>VGP$, PR, choroba stabilna, choroba postępująca i status nieznany), bezwzględna liczba neutrofilów przed infuzją (>1000 w porównaniu do <1000 na μl), liczba płytek krwi przed infuzją (>50000 w porównaniu do <50000 na μl), rodzaj chemioterapii limfodeplecyjnej (fludarabina i cyklofosfamid w porównaniu do bendamustyny), dawkowanie ide-cel (>400 milionów komórek w porównaniu do <400 milionów komórek). Podano współczynniki ryzyka (HR) z 95% CI. Przyjęto dwustronny poziom istotności $p<0,05$.
USA	Lee 2023	Retrospektywne, jednoośrodkowe, obserwacyjne badanie pacjentów z rrMM leczonych ide-cel w National Cancer Institute-Designated Comprehensive Cancer Center (H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute). Włączono wszystkich kolejnych pacjentów z rrMM, którzy otrzymali terapię SOC anty-BCMA CAR-T ide-cel od maja 2021 r. do października 2022 r. Badanie zostało zatwierdzone przez komisję ds. etyki i Moffitt Cancer Center. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską. Retrospektywnie przejrano elektroniczną dokumentację medyczną pacjentów pod kątem wyjściowej charakterystyki związanej z rrMM i układem sercowo-naczyniowym oraz danych dotyczących hospitalizacji, badań laboratoryjnych i diagnostyki. Zaburzenia serca związane z terapią nowotworową (CTRCD) została sklasyfikowana jako nowy spadek LVEF do $<40\%$ (ciężki bezobjawowy), nowy spadek LVEF $>10\%$ do LVEF $<50\%$ (umiarkowany bezobjawowy) lub

Badanie	Publikacja	Szczegóły
		LVEF $\geq 50\%$ i wzrost biomarkera sercowego (łagodny bezobjawowy) lub objawowy CTRCD, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2022 r. Pierwszorzędowym wynikiem badania była częstość występowania zdarzeń sercowych, zdefiniowanych jako CTRCD, tachyarytmia (migotanie/trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy), bradyarytmia (blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia lub wyższego), ostry zespół wieńcowy lub zgon sercowo-naczyniowy. Zdarzenia sercowe rejestrowano od wlewu ide-cel do momentu tworzenia publikacji. Rutynowe podstawowe badanie kardiologiczne przed CAR-T zostało przeprowadzone u wszystkich pacjentów i obejmowało EKG, ECHO, troponinę-I (odniesienie $<0,03$ ng/ml) i peptyd natriuretyczny typu B (BNP; odniesienie <100 pg/ml). Klasyfikacja CRS i zespołu neurologicznego związanego z komórkami odpornościowymi (ICANS) opierała się na opublikowanych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej, a toksyczność hematologiczna opierała się na kryteriach CTCAE. Odpowiedzi oceniano na podstawie kryteriów IMWG.
USA	Karschnia 2023	W badaniu przedstawiono doświadczenie badaczy z jednego ośrodka w zakresie częstości występowania, prezentacji, leczenia i wyników neurotoksyczności po terapii komórkami CAR T kierowanymi na BCMA. Po uzyskaniu zgody lokalnej komisji etycznej retrospektywnie przeszukano bazę danych szpitala Massachusetts General Hospital pod kątem szpiczaka mnogiego leczonego komórkami CAR-T skierowanymi na BCMA w latach 2016-2023. Toksyczność i wynik oceniano w ciągu 12 miesięcy po wlewie komórek CAR-T. Relacje między zmiennymi kategorialnymi analizowano przy użyciu testu χ^2; a różnice zmien-nych ciągłych oceniano przy użyciu testu t-Studenta lub testu U Manna-Whitneya.
USA	Logue 2022	Retrospektywna analiza dorosłych z rrMM, którzy otrzymali standardowe leczenie ide-cel w okresie od 1 maja 2021 r. do 30 grudnia 2021 r. Było to badanie wieloośrodkowe przeprowadzone przez Moffitt Cancer Center, Uniwersytet Stanforda i Uniwersytet Medyczny Karoliny Południowej. Każdy ośrodek uzyskał niezależną lokalną zgodę komisji etycznej. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską. Dane wyodrębnione z dokumentacji pacjentów obejmowały dane demograficzne pacjentów, wyjściowy stan choroby, wcześniejsze leczenia, pełną morfologię krwi, badania laboratoryjne szpiczaka, dane dotyczące infekcji, raporty patologiczne i wszelkie stosowne podawanie leków. Dane zostały ocenzone w momencie zgonu, 7 dni po progresji choroby lub w 100 dniu. Pacjenci przeszli aferezę zgodnie z lokalnymi procedurami SOC dla ide-cel w okresie od 1 kwietnia 2021 r. do 30 października 2021 r. Chemioterapię limfodeplecyjną (Flu/Cy), a następnie wlew ide-cel przeprowadzono tak jak w badaniu KarMMa. Profilaktyka antybiotykowa została zaadaptowana z procedur przeszczepu autologicznego i była spójna w 3 instytucjach. R-ISS został użyty do ustalenia stopnia zaawansowania pacjentów w momencie wlewu komórek CAR-T. Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane na podstawie kryteriów CTCAE. CRS i ICANS zostały ocenione na podstawie kryteriów ASTCT. Odpowiedzi na leczenie w 30. i 90. dniu zostały ocenione wg kryteriów IMWG.
USA	Wesson 2024	Wieloośrodkowa retrospektywna analiza dorosłych pacjentów z rrMM, którzy otrzymali komercyjną terapię komórkami CAR-T w okresie od 1 maja 2021 r. do 30 czerwca 2023 r. Badanie obejmowało 4 duże ośrodki akademickie w Stanach Zjednoczonych. Wszystkie ośrodki uzyskały zgodę lokalnej komisji etycznej, a badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską. Dane zostały wyodrębnione w jednym punkcie czasowym w każdym ośrodku. CRS i ICANS klasyfikowano zgodnie z kryteriami ASTCT. Toksyczności hematologiczne klasyfikowano zgodnie z CTCAE. Odpowiedzi na terapię oceniano przy użyciu kryteriów IMWG. Śmiertelność bez nawrotu (NRM) definiowano jako zgon z przyczyn innych niż postęp choroby i zgłaszano jako 30. dzień NRM i 90. dzień NRM. Okres zbierania danych wynosił 90 dni po wlewie.
USA	Oswald 2023	Dane PRO zostały połączone z dwóch badań obserwacyjnych w Moffitt Cancer Center (Moffitt), kompleksowym ośrodku onkologicznym w Tampie na Florydzie, wyznaczonym przez NCI. Dane PRO zostały połączone z danymi klinicznymi i wynikami zebranymi w retrospektywnym

Badanie	Publikacja	Szczegóły
		przeglądzie elektronicznej dokumentacji medycznej. Każdy protokół został zatwierdzony przez komisję rewizyjną i przeprowadzony zgodnie z etycznymi standardami Deklaracji Helsińskiej. Włączano: dorosłych (≥ 18 lat) chorych na rrMM, u których zaplanowano podanie SOC ide-cel, zdolnych do mówienia i czytania po angielsku, bez udokumentowanych lub obserwowanych diagnoz psychiatrycznych lub neurologicznych, które mogłyby uniemożliwić udział (np. demencja), i zdolnych do wyrażenia świadomej zgody. Kwalifikacja potencjalnych pacjentów odbywała się w okresie od maja 2021 r. do sierpnia 2022 r. we współpracy z dostawcami, w ramach programu terapii komórkami odpornościowymi Moffitt. Koordynatorzy ocenili dokumentację medyczną pacjentów pod kątem kwalifikowalności i skontaktowali się z pacjentami osobiście lub telefonicznie, aby przedstawić badanie, potwierdzić kwalifikowalność i uzyskać świadomą zgodę. Uczestników poproszono o wypełnienie ocen PRO w 14 punktach czasowych: na początku (tj. w momencie rejestracji, przed infuzją CAR-T), w dniu wlewu CAR-T (D0), codziennie przez tydzień po wlewie (D1–D6), co tydzień przez miesiąc (D7, D14, D21) i co miesiąc przez trzy miesiące (D30, D60, D90). Harmonogram ten został opracowany na podstawie zaleceń dotyczących monitorowania PRO po CAR-T i wcześniejszych doświadczeń autorów badania. Większość uczestników (93%) wypełniła ocenę wyjściową w dniu lub przed dniem rozpoczęcia chemioterapii limfodeplecyjnej.
Niemcy	<i>Fischer 2024</i>	Badanie przeprowadzono u pacjentów z rrMM, którzy przeszli leczenie komercyjnym lekiem CAR-T ide-cel. Byli to chorzy po trzech liniach terapii, w tym inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem anti-CD38. Leczenie przeprowadzono w szpitalu uniwersyteckim w Lipsku w Niemczech, w warunkach szpitalnych. Protokół leczenia obejmował chemioterapię limfodeplecyjną: cyklofosfamidem i fludarabiną zgodnie z protokołem badania KarMMa. Badanie i pobieranie próbek zostały zatwierdzone przez lokalną komisję etyczną i przeprowadzono je zgodnie z Deklaracją Helsińską. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę. Próbki krwi obwodowej (PB) pobrano: w dniu leukaferazy, w dniu infuzji komórek CAR-T (dzień 0) oraz w dniach 7, 14, 30 i 100 po leczeniu. Reakcje pacjentów monitorowano w naszej klinice ambulatoryjnej i oceniano na podstawie zaleceń IMWG.
Niemcy	<i>Kirchberg 2024</i>	W okresie od czerwca 2022 r. do lutego 2023 r. w naszej placówce leczono ide-cel 27 pacjentów, z czego pięciu miało już w wywiadzie allo-HSCT.
Niemcy	<i>Richardson 2025</i>	Wieloośrodkowe retrospektywne badanie w warunkach rzeczywistych oceniające zakażenia związane z terapią CAR-T anty-BCMA u chorych na rrMM. Dane zbierano w 4 niemieckich szpitalach uniwersyteckich, w okresie do 200 dni po terapii komórkami CAR-T. Do badania włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rrMM leczonych terapią CAR-T ukierunkowaną na BCMA. Chorzy musieli otrzymać terapię CAR-T poza badaniami klinicznymi. Po wlewie CAR-T stosowano profilaktykę kotrimoksazolem i walacyklowirem. W trakcie neutropenii nie stosowano profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwwgrzybiczej. W przypadku wystąpienia CRS ≥ 2 stopnia lub ≥ 1 stopnia z gorączką podawano tocilizumab. W przypadku wystąpienia ICANS jakiegokolwiek stopnia lub CRS ≥ 2 stopnia stosowano duże dawki kortykosteroidów do czasu ustąpienia objawów. Poziomy IgG oceniano co miesiąc po terapii komórkami CAR-T. Pacjenci otrzymywali profilaktyczną substytucję immunoglobulin co miesiąc, jeśli poziom immunoglobuliny G był < 4 g/l lub jako profilaktykę wtórną w przypadku poważnej infekcji (wymagana antybiotykoterapia). Kontynuowano to do czasu powrotu wartości immunoglobulin do normy.
Niemcy/USA	<i>Frenking 2024</i>	Wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne objęło łącznie 129 pacjentów z rrMM. Do maja 2023 r. 63 pacjentów otrzymywało ide-cel w Szpitalu Uniwersyteckim w Heidelbergu (n=30) lub Szpitalu Uniwersyteckim w Würzburgu (n=33) (kohorta niemiecka) oraz 66 pacjentów w Dana-Farber Cancer Institute (kohorta amerykańska). Data odcięcia danych to 25 września 2023 r. Wszyscy pacjenci, dla których dostępne były dane, zostali włączeni do dalszej analizy. Pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię limfodeplecyjną: fludarabiną/cyklofosfamidem (n=125) lub bendamustyną (n=4). Dane kliniczne zostały wyodrębnione z elektronicznych kart pacjentów (o ile były dostępne). Okres obserwacji powikłań po CAR-T między dniem 0 a dniem 30
Abecma (idekabtagen wikleucel)		w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Badanie	Publikacja	Szczegóły
Ameryka Płn./Europa	Gagelmann 2024	określano jako wczesny okres po CAR-T, a okres między dniem 31 a 90 określano jako późny okres po CAR-T. W analizie cytopenii po CAR-T uwzględniono wszystkich pacjentów z powtarzającymi się pomiarami morfologii krwi (≥ 2 punkty czasowe), niezależnie od przyczyny cytopenii. Brakujące dane dotyczące powikłań wynikały z niepełnego okresu obserwacji, zewnętrznej obserwacji z ograniczonym dostępem do danych lub utraty możliwości obserwacji.
		Produkty CAR-T podawane komercyjnie (ide-cel i cilta-cel) oraz w warunkach akademickich (<i>point-of-care</i> , w dwóch ośrodkach, w Hiszpanii i Izraelu).
		Metadane kliniczne zostały wyodrębnione z dokumentacji medycznej i baz danych. Odcięcia ferrytyny zostały określone zgodnie z wcześniejszym opisem (200 $\mu\text{g/l}$ dla kobiet i 300 $\mu\text{g/l}$ dla mężczyzn do 65. roku życia oraz 650 dla kobiet i mężczyzn powyżej 65. roku życia). Choroba pozaszpikowa (EMD) została zdefiniowana jako czysta manifestacja narządowa, a pacjenci z uszkodzeniami paraszkieletowymi zostali wykluczeni z tej definicji.
		Żaden z pacjentów z kohorty nie otrzymał drugiej infuzji komórek CAR-T, z wyjątkiem pacjentów w Hiszpanii, którzy otrzymali leczenie w sposób frakcjonowany. Użycie niezgodne ze specyfikacją było dozwolone, aby odzwierciedlić rzeczywiste zastosowania. Każdy ośrodek uzyskał świadomą zgodę zgodnie z lokalnymi wymogami. Badanie jest zgodne z Deklaracją Helsińską. Badania na ludziach przeprowadzono po zatwierdzeniu przez lokalny Komitet ds. Badań na Ludziach i zgodnie z zapewnieniem złożonym i zatwierdzonym przez Departament Zdrowia i Opieki Społecznej.
Francja	Caillot 2024	Rozkład cech pacjentów i leczenia został zbadany w całej kohorcie i porównany między regionami (Europa vs USA) i produktem (ide-cel vs cilta-cel vs academic), według stopnia CRS i ICANS oraz odpowiedzi przy użyciu testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera dla zmiennych kategorycznych lub testów sumy rang Kruskala-Wallis/Wilcoxa dla zmiennych ciągłych. Test Fishera został użyty w przypadkach rozmiaru komórki < 5 . W przypadku porównań dwóch grup zastosowano test sumy rang Wilcoxa. Przeprowadzono analizy korelacji między zmiennymi ciągłymi i wieloczynnikową regresją logistyczną, aby zbadać potencjalne interakcje a priori wybranych cech pacjentów.
		Odpowiedź na leczenie zdef. wg kryteriów IMWG. Aby uniknąć arbitralnego błędu doboru, do zdefiniowania wczesnego niepowodzenia leczenia (nawrót/progresja do momentu osiągnięcia mediany kohorty) wykorzystano medianę czasu do nawrotu. Nawrót/progresję zdefiniowano jak opisano wcześniej, 7 ze śmiercią bez nawrotu jako zdarzeniem konkurującym. Przeżycie bez progresji zdefiniowano jako wystąpienie nawrotu/progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny. Całkowite przeżycie zdefiniowano jako zgon z dowolnej przyczyny. Śmiertelność bez nawrotu (NRM) zdefiniowano jako zgon z dowolnej przyczyny w ciągu pierwszych 90 dni lub później w przypadku braku nawrotu lub progresji, a nawrót jako zdarzenie konkurujące.
		W badaniu wykonano szeroką analizę OS i PFS, jednak nie przedstawiono wyników liczbowych w oddzielnie dla ide-cel (jedynie dostępne są w załączniku wykresy krzywych Kaplana-Meiera). Podobnie w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie – wyniki dla ide-cel zaprezentowano na wykresie słupkowym bez wartości liczbowych.
Francja	Ferment 2024, badanie FENIX	Pacjentów kwalifikowano do badania w okresie od sierpnia 2021 r. do kwietnia 2023 r. Włączano chorych z rMM wcześniej leczonych IMiD, PI i przeciwciałami anti-CD38, u których po ostatnim cyklu leczenia nastąpiła progresja choroby. Chorych oceniano po kącie możliwości otrzymania ide-cel. Pacjenci, którym przyznano wczesny dostęp (<i>early access</i>) do ide-cel, zostali włączeni do badania. Badanie zostało zatwierdzone przez lokalną Komisję Etyczną, a od każdego uczestnika uzyskano pisemną świadomą zgodę na udział.
		Zgodnie z kryteriami IMWG, odpowiedź biochemiczna była oceniana co miesiąc. Minimalna choroba resztkowa szpiku kostnego (MRD) była oceniana po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od infuzji. Poziom MRD (próg czułości 10^{-6}) był mierzony za pomocą testu sekwencjonowania nowej generacji. Do oceny odpowiedzi metabolicznej użyto PET-CT i była systematycznie wykonywana w miesiącu poprzedzającym infuzję oraz po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od infuzji.

Badanie	Publikacja	Szczegóły
		program) w 11 ośrodkach we Francji. Protokół badania został zatwierdzony przez krajowe komisje etyczne, zgodnie z Deklaracją Helsińską i krajową agencją ochrony danych. Rejestr DE-SCAR-T jest zarejestrowany pod identyfikatorem <i>ClinicalTrials.gov</i> NCT04328298. Toksyczność hematologiczną oceniano wg CTCAE, a CRS i neurotoksyczność (NT) na podstawie kryteriów ASCTC. Odpowiedź oceniano zgodnie z kryteriami IMWG, według uznania badacza. Minimalna choroba resztkowa (MRD) była oceniana przy czułości $\geq 10^{-5}$ komórek jądrzastych. Wysokie ryzyko cytogenetyczne definiowano na podstawie obecności del (17p) i/lub t (4;14). Obecność EMD oceniał badacz. Retrospektywna analiza kolejnych (<i>consecutive</i>) pacjentów chorych na rrMM, leczonych wcześniej trzema klasami leków, którzy komercyjnie otrzymali wlew ide-cel w Szpitalu Uniwersyteckim w Bernie w Szwajcarii. Kwalifikujący się do leczenia pacjenci mieli progresję choroby (PD), zgodnie z kryteriami IMWG, po ≥ 3 poprzednich liniach leczenia i otrzymali wcześniej ≥ 1 inhibitor proteasomu, 1 lek immunomodulujący i 1 przeciwciało anti-CD38. Dalsze kryteria kwalifikowalności obejmowały stan sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 w momencie wskazania do leczenia i odpowiednią czynność narządów. Nie określono ograniczeń wiekowych. U pacjentów, którzy mogli otrzymać terapię komórkami CAR-T, ide-cel miał pierwszeństwo przed przeciwciałami bispecyficznymi. Retrospektywne zbieranie danych i analiza zostały przeprowadzone zgodnie z lokalnymi przepisami i regulacjami, a wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę.
Szwajcaria	Sanoyan 2023	Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie badań szpiku kostnego i parametrów serologicznych, zgodnie z wytycznymi IMWG i kryteriami odpowiedzi minimalnej choroby resztkowej (MRD). MRD oceniano na poziomie minimalnej czułości 1 na 10^5 komórek jądrzastych lub wyższej. Ocena toksyczności terapii wykonywana wg kryteriów ASCTC dla toksyczności neurologicznych związanych z CRS i komórkami efektorowymi układu odpornościowego oraz CTCAE dla pozostałych zdarzeń niepożądanych. Po uzyskaniu wskazania do leczenia komórkami CAR-T i zatwierdzeniu zwrotu kosztów leczenia, wykonano autologiczną leukaferę u pacjentów hospitalizowanych. Aby zoptymalizować jakość limfocytów T i optymalną produkcję, wprowadzono okres wypłukiwania wynoszący idealnie 7 dni w przypadku leczenia systemowego i terapeutycznych dawek kortykosteroidów systemowych. Po udanej leukaferze zastosowano terapię pomostową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i z wyboru lekarza.
FAERS	Gong 2024	Baza danych Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych (FAERS) Agencji ds. Żywności i Leków USA (<i>Food and Drug Administration</i>, FDA) zawiera zgłoszenia zdarzeń niepożądanych, błędów w leczeniu i skarg dotyczących jakości produktu, które zostały przesłane do FDA. Pracownicy ochrony zdrowia oraz pacjenci mogą dobrowolnie zgłaszać zdarzenia do bazy danych, natomiast producenci leków są zobowiązani do obowiązkowego raportowania odnotowanych przypadków AEs. W badaniu przeanalizowano najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane oraz zgony nie związane z nawrotem choroby (NRM, z ang. <i>non-relapse mortality</i>) dla zatwierdzonych przez FDA immunoterapii ukierunkowanej na BCMA w terapii MM. W badaniu zidentyfikowano zgłoszenia działań niepożądanych związanych z ide-cel, cilta-cel (lek nie stanowiący komparatora w niniejszym raporcie – nie przedstawiono więc dla niego wyników) i teklistamabem, od pierwszego kwartału 2019 r. do drugiego kwartału 2023 r. Oszacowano iloraz szans zgłoszonych zdarzeń (ROR, z ang. <i>reporting odds ratio</i>) zdefiniowany jako prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na konkretny lek podzielone przez prawdopodobieństwo wystąpienia tej reakcji na wszystkie inne leki. Śmiertelność bez nawrotu (NMR) obliczono, wykluczając progresję choroby z przypadków śmiertelnych. Współczynnik szans (OR) dla śmiertelności zdefiniowano jako prawdopodobieństwo zgłoszeń zgonów na dany lek podzielone przez prawdopodobieństwo zgłoszeń zgonów na inne leki. Zbadano również zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: CRS, ICANS, neurotoksyczność nie-ICANS i zakażenia.

11.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Analizowane badania bardzo różniły się pod względem ocenianej liczebności populacji – od 16 chorych (w szwajcarskim badaniu *Sanoyan 2023*) do 821 pacjentów (w amerykańskim *Akhtar 2024a*). Ogółem badania prowadzone w USA dotyczyły większej populacji pacjentów niż pozostałe.

Mediana wieku chorych w poszczególnych badaniach była podobna, wynosiła od 61 do 66 lat (zakres: od 36 do 83). W większości badań odsetek mężczyzn był większy niż kobiet – wynosił około 60%, jednak w kilku stosunek płci wynosił 1:1 (*Dima 2024, Wesson 2024, Oswald 2023*) lub mężczyzn było mniej (ok. 45% w *Logue 2022* i *Caillot 2024*). Większość uczestników stanowili chorzy rasy białej, około 69% do 79,4%. Jednak takie dane były dostępne tylko dla 9 badań (wyłącznie amerykańskich).

Istotną cechą pacjentów jest ich stan sprawności oceniany ECOG, ponieważ stanowi kryterium oceniane w trakcie włączania do programu lekowego (program dopuszcza chorych z ECOS 0 lub 1). W badaniach RWE przeważająca większość (81% do 96%) chorych miała status ECOG równy 0 lub 1, jednak pozostali pacjenci (4% do 19%) byli w cięższym stanie, mieli status ECOG wynoszący ≥ 2 (do 4) [w 3 badaniach nie przedstawiono takich danych].

Ogółem w badaniach najwięcej chorych miało II stopień zaawansowania choroby wg R-ISS (44% do 69%), natomiast stopień I (16,3% do 38%) lub III (15,4% do 36%). Odsetek chorych z chorobą pozaszpikową różnił się między badaniami, wynosił od kilkunastu procent (w badaniach francuskich), przez 31% w badaniu szwajcarskim i około 38-48% w 7 badaniach amerykańskich, do 52-62% w 3 badaniach amerykańskich (*Dima 2024, Ferreri 2023, Logue 2022*) [w 6 nie przedstawiono takich danych]. Duże obciążenie chorobą wykazywało 20% do 35% pacjentów w badaniach [w 12 nie przedstawiono takich danych]. Natomiast wysokie ryzyko cytogenetyczne stwierdzano u 28,2% do nawet 56% chorych w badaniach, a w *Gagelmann 2024* u 86% [w 5 nie podano takich informacji].

Terapię pomostową przed podaniem wlewu komórek CAR-T dostała większość pacjentów – od 74% do 86%, tylko w dwóch badaniach odsetek ten wynosił 52-57,7% (*Oswald 2023, Lee 2023*) [w 9 nie podano takich danych].

Do badań włączono chorych silnie wcześniej przeleczonych – mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 6 w badaniach amerykańskich (w *Hansen 2023* 7), a w pozostałych badaniach od 4 do 8. Dolny zakres liczby wcześniejszych linii terapii wynosił we wszystkich 2 lub więcej, co oznacza że chorzy w nich uczestniczący byli wcześniej leczeni przynajmniej 2 liniami terapii przeciwszpikowej (odpowiada to

kryterium programu lekowego). Z kolei terapie anty-BCMA otrzymało wcześniej od 4% (w badaniach francuskich), przez ok. 10% (w *Logue 2022* i *Lee 2023*), 15% (w *Akhtar 2024a*), do około i ponad 20% (*Hansen 2023*, *Hashmi 2024*, *Sidana 2024*, *Oswald 2023*, *Frenking 2024*) [w 11 badaniach nie podano takich informacji]. Ogółem można zauważyć, że terapia anty-BCMA była stosowana częściej w badaniach amerykańskich niż europejskich.

Prawie wszyscy chorzy mieli wcześniej wykonane przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT), u powyżej 50% (do 100%) było to auto-HSCT, a u kilku procent allo-HSCT [w 9 nie podano takich danych].

Ogółem w badaniach uczestniczyli chorzy z nawrotem lub opornością na wcześniejsze leczenie. W badaniu *Hansen 2023* (jedynym, które prezentowało takie dane) podano informację, że 28% chorych miało nawrót choroby po wcześniejszej linii leczenia, a 67% miało chorobę oporną. Oporność na 2 klasy leków (oporność na lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu) stwierdzano u prawie wszystkich pacjentów, od 83% do 92% [w 15 nie przedstawiono takich danych]. Oporność na 3 klasy leków (oporność na ≥ 1 IMiD, ≥ 1 PI, i ≥ 1 przeciwciało monoklonalne anty-CD38) stwierdzano u około 80% chorych lub więcej [94,5% w *Akhtar 2024a*], tylko w dwóch badaniach odsetek takich chorych był mniejszy (43% i 51,3% w *Hashmi 2024* i *Lee 2023*) [w 7 nie podano takich danych]. Natomiast oporność na 5 klas leków (oporność na ≥ 2 IMiDs, ≥ 2 PIs, i ≥ 1 przeciwciało monoklonalne anty-CD38) stwierdzano u 28% do 48% chorych, a w *Akhtar 2024a* u ok. 60% [w 8 nie przedstawiono takich danych].

W badaniu *Gong 2024*, prezentującym wyniki bezpieczeństwa dotyczące najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią ide-cel i teklistamabem zgłoszonych w bazie FAERS, dostępne były jedynie dane dotyczące liczby leczonych pacjentów oraz ich wieku i płci. W bazie zarejestrowano 584 pacjentów, u których stosowano ide-cel, dla których mediana wieku wyniosła 66 lat (IQR: 58,5-71), oraz 723 pacjentów stosujących teklistamab, o medianie wieku 65 lat (IQR: 57-72). Odsetek mężczyzn wynosił 61,5% w przypadku ide-cel i 68,3% dla teklistamabu.

Do badania *Karschnia 2023* włączano chorych z rMM leczonych terapią CAR-T anty-BCMA, u których po 12 miesiącach oceniano wystąpienie toksyczności neurologicznych. Do badania włączono 76 pacjentów, spośród których ICANS stwierdzono u 31 chorych, a jego brak u 45 pacjentów. Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji przedstawiono dla całej włączonej kohorty oraz w podziale dla wyróżnionych podgrup (z ICANS i bez). Spośród 76 włączonych chorych wlew ide-cel otrzymało 36 (47,4%) chorych, jednak nie przedstawiono charakterystyki tych pacjentów. W związku z tym zrezygnowano z przedstawienia danych dotyczących włączonej populacji wraz z danymi dla pozostałych badań RWE, należy

jednak zwrócić uwagę, że charakterystyka ocenianej kohorty nie odbiegała od populacji ocenianej w pozostałych badaniach RWE.

W tabeli poniżej przedstawiono dane z badań RWE dotyczące wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonych populacji. Puste miejsca oznaczają brak danych dla danej kategorii w danym badaniu – nie wpisywano nic żeby nie zaciemniać obrazu tabeli.

Tabela 148. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań RWE.

Parametr	USA <i>Ferreri 2023</i>	USA <i>Hansen 2023</i>	USA <i>Hashmi 2024</i>	USA <i>Khouri 2024</i>	USA <i>Sidana 2024</i>	USA <i>Zanwar 2024</i>	USA <i>Dima 2024</i>	USA <i>Kalariya 2024</i>	USA <i>Akhtar 2024a</i>	USA <i>Lee 2023</i>	USA <i>Logue 2022</i>	USA <i>Wesson 2024</i>	USA <i>Oswald 2023</i>	Niemcy <i>Fischer 2024</i>	Niemcy <i>Kirchber g 2024</i>	Niemcy <i>Richard- son 2025</i>	Niemcy /USA <i>Frenking 2024</i>	Am.Płn. /Europa <i>Gagel- mann 2024</i>	Francja <i>Caillot 2024</i>	Francja <i>Ferment 2024</i>	Szwaj- caria <i>Sa- noyan 2023</i>	FAERS <i>Gong 2024¹²</i>	
Liczba chorych																							
N	153	159	211	215	214	351	69	156	821 ≥70: 251, <70: 570	78	52	90	42	27	27	42	129	171	24	159	16	I: 477 T: 723	
Wiek [lata]																							
Średnia (SD) [lata]										64,1 (8,7)												65,8 (7,95)	
Mediana (zakres)	63 (36-83)	64 (36-83)	64,0 (36,0- 83,0)	64,0 (36,0- 83,0)	64 (36-83)	62 i 66 (55-71) ⁶	64 (41-79)	63,5 (42-83)	≥70: 74,3 (70,1- 90,3), <70: 61,6 (29,3- 69,9)	66 (43-78)		63	66 (43-81)	65 i 58 ⁹	63 (39-75)	66,0 (41,0- 80,0)	64 (34-83)	63 (39-81)	62 (50-73)	61 (34-82)	68,6 (56,7- 82,6)	I: 66 T: 65	
[IQR]			[57,0- 69,0]	[57,0- 69,0]								[58-70]									[54-69]		I: [58,5- 71] T: [57- 72]
Płeć																							
Mężczyźni	89 (58%)	91 (57%)	127 (60%)	129 (60,0%)	128 (60%)	202 (57%)	34 (49%)	98 (62,8%)	486 (59,2%)	46 (59,0%)	23 (44%)	47 (52%)	21 (50%)	16 (59%)	16 (59%)	24 (57,1%)	87 (67%)	92 (54%)	11 (45,8%)	94 (59%)	11 (69%)	I: 359 (61,5%) T: 494 (68,3%)	
Rasa – biała																							
n (%)	117 (76%)	145 (69%)		160 (74,4%)	148 (69%)			109 (69,9%)	652 (79,4%)	58 (74,4%)	74 (82%)		29 (69%)										
Status ECOG																							

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	USA <i>Ferreri 2023</i>	USA <i>Hansen 2023</i>	USA <i>Hashmi 2024</i>	USA <i>Khouri 2024</i>	USA <i>Sidana 2024</i>	USA <i>Zanwar 2024</i>	USA <i>Dima 2024</i>	USA <i>Kalariya 2024</i>	USA <i>Akhtar 2024a</i>	USA <i>Lee 2023</i>	USA <i>Logue 2022</i>	USA <i>Wesson 2024</i>	USA <i>Oswald 2023</i>	Niemcy <i>Fischer 2024</i>	Niemcy <i>Kirchber g 2024</i>	Niemcy <i>Richard- son 2025</i>	Niemcy /USA <i>Frenking 2024</i>	Am.Płn. /Europa <i>Gagel- mann 2024</i>	Francja <i>Caillot 2024</i>	Francja <i>Ferment 2024</i>	Szwaj- caria <i>Sa- noyan 2023</i>	FAERS <i>Gong 2024¹²</i>
0-1	123 (83%)	127 (81%)	169 (83%)	177 (82,3%)		287 (82%)	59 (86%)	131 (86,8%)	728 (88,7%)	67 (85,9%)	42 (81%)	82 (91%)	38 (91%)	24 (88,9%)			111 (96%)	145 (85%)	100% ¹⁰	137 (94%)	15 (94%)	
2-4	25 (17%)	29 (19%)		34 (15,8%)	35/206 (17%)		10 (14,5%) [ECOG 2]	20 (13,3%)	42 (5,1%)	11 (14,1%)	10 (19%)		4 (10%)	3 (11,1%)			5 (4%)	24 (14%)		8 (6%)	1 (6%)	
Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS																						
I	28 (24%)	22 (17%)	37 (23%)	35 (16,3%)	36 (22%)		32/50 (64%)	28 (21,1%)	210 (25,6%) 7	18 (23,1%)	9 (18%)		7 (17%)				24 (23%)	21 (14%)	5/22 (23%)		6 (38%)	
II	57 (48%)	71 (55%)	82 (50%)	85 (39,5%)	83 (51%)			72 (54,1%)	142 (17,3%) 7	46 (59,0%)	32 (65%)		29 (69%)				75 (71%)	79 (52%)	10/22 (45%)		7 (44%)	
III	33 (28%)	35 (27%)	44 (27%)	44 (20,5%)	44 (27%)	53/256 (21%)	18/50 (36%)	33 (24,8%)	68 (8,3%) ⁷	12 (15,4%)	8 (16%)		4 (10%)				6 (6%)	52 (34%)	7/22 (32%)		3 (19%)	
Obecność choroby pozaszpikowej																						
Tak	85 (56%)	76 (48%)	95 (45%)	96 (44,7%)	96 (45%)		36 (52%)	73 (46,8%)	85 (10,3%)	37 (47,4%)	32 (62%)		17 (41%)				48 (38%)	82 (48%)	3/24 (12,5%)	27 (17%)	5 (31%)	
Duże obciążenie chorobą																						
Tak	42 (29%)	36 (25%)	58 (30%)	57 (26,5%)				42 (28,2%)		26 (33,3%)	18 (35%)		11 (26%)				14 (20%)				5 (31%)	
Wysokie ryzyko cytogenetyczne																						
Tak	42 (31%)	49 (35%)	60 (33%)	64 (29,8%)	62 (33%)	99/308 (32%)	25/62 (40%)	50 (36,5%)	196 (23,9%)	22 (28,2%)	19 (40%)		15 (36%)		15 (56%)		49 (40%)	147 (86%)		44 (42%)	6 (38%)	
Terapia pomostowa																						
Tak	113 (74%)	123 (77%)	162 (77%)	165 (76,7%)	166 (78%)	262 (75%)		116 (74,4%)		45 (57,7%)	41 (79%)		22 (52%)				111 (86%)		19/24 (79%)	137 (86%)		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	USA <i>Ferreri 2023</i>	USA <i>Hansen 2023</i>	USA <i>Hashmi 2024</i>	USA <i>Khoury 2024</i>	USA <i>Sidana 2024</i>	USA <i>Zanwar 2024</i>	USA <i>Dima 2024</i>	USA <i>Kalariya 2024</i>	USA <i>Akhtar 2024a</i>	USA <i>Lee 2023</i>	USA <i>Logue 2022</i>	USA <i>Wesson 2024</i>	USA <i>Oswald 2023</i>	Niemcy <i>Fischer 2024</i>	Niemcy <i>Kirchber g 2024</i>	Niemcy <i>Richard- son 2025</i>	Niemcy /USA <i>Frenking 2024</i>	Am.Płn. /Europa <i>Gagel- mann 2024</i>	Francja <i>Caillot 2024</i>	Francja <i>Ferment 2024</i>	Szwaj- caria <i>Sa- noyan 2023</i>	FAERS <i>Gong 2024¹²</i>
Liczba wcześniejszych linii terapii																						
Mediana (zakres)	6 (4-19)	7 (4-18)	6,0 (3,0- 19,0)	6,0 (3-19)	6 (3-19)	6 (5-8)	6 (4-15)	6 (4-18)		Średnia 6,2 i 6,0 ⁸	6 (4-13)	6	6 (4-16)	7 (3-13)	8 (4-13)	Śr. 7,14 (SD: 2,65)	5 (5-6)	6 (3-15)	4 (3-9)	4 (2-12)	6 (3-12)	
[IQR]			[5,0- 9,0]	[5,0- 9,0]								[5-8]								[3-6]		
>4			180 (85%)								44 (85%)									75 (47%)		
<7					109 (50,7%)																	
Wcześniejsze leczenie																						
Auto-HSCT	128 (84%)	134 (84%)		181 (84,2%)	180 (84%)					62 (79,5%)	42 (81%)	68 (76%)	36 (86%)				116 (90%)	143 (84%)	24/24 (100%)	144 (91%)	100% ¹¹	
Allo-HSCT	10 (6,5%)	9 (6%)		12 (5,6%)	10 (5%)						0 (0%)	7 (8%)					12 (9%)	14 (7%)		4 (3%)	1 (6%)	
Anty-BCMA	0	33 (21%)	52 (25%)		53 (25%)				119 (14,5 %)	10 (12,8%)	5 (10%)		7 (21%)				22 (17%)		1/24 (4%)	7 (4%) [belanta- mab]		
Nawrót		45 (28%)																				
Oporność na wcześniejsze leczenie																						
Choroba oporna		107 (67%)																				
Oporność na 2 klasy leków ¹		141 (89%)	176 (83%)				62 (90%)			5 (6,4%)	48 (92%)		36 (86%)				114 (88%)					
Oporność na 3 klasy leków ²	125 (82%)	134 (84%)	90 (43%)		178 (83%)	289 (82%)	62 (90%)	140 (89,7%)	776 (94,5%)	40 (51,3%)	45 (87%)		34 (81%)				107 (83%)	151 (88%)	19/24 (79%)	126 (79%)		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	USA <i>Ferreri 2023</i>	USA <i>Hansen 2023</i>	USA <i>Hashmi 2024</i>	USA <i>Khoury 2024</i>	USA <i>Sidana 2024</i>	USA <i>Zanwar 2024</i>	USA <i>Dima 2024</i>	USA <i>Kalariya 2024</i>	USA <i>Akhtar 2024a</i>	USA <i>Lee 2023</i>	USA <i>Logue 2022</i>	USA <i>Wesson 2024</i>	USA <i>Oswald 2023</i>	Niemcy <i>Fischer 2024</i>	Niemcy <i>Kirchber g 2024</i>	Niemcy <i>Richard- son 2025</i>	Niemcy /USA <i>Frenking 2024</i>	Am.Płn. /Europa <i>Gagel- mann 2024</i>	Francja <i>Caillot 2024</i>	Francja <i>Ferment 2024</i>	Szwaj- caria <i>Sa- noyan 2023</i>	FAERS <i>Gong 2024¹²</i>
Oporność na 5 klas le- ków ³	57 (37%)	70 (44%)			93 (43%)	125 (36%)	33 (48%)	62 (39,7%)	490 (59,7%)	30 (38,5%)	23 (44%)		16 (38%)				41 (32%)	60 (35%)	9/24 (37,5%)	45 (28%)		
IMiD		148 (93%)						144 (92,3%)			50 (96%)		39 (93%)					156 (91%)	19/24 (79%)	147 (92%)		
PI		148 (93%)						140 (89,7%)			49 (94%)		37 (88%)					142 (83%)	22/24 (92%)	149 (94%)		
Przeciwi- ciało anty- CD38		148 (93%)						146 (93,6%)			49 (94%) [daratu- mumab]		39 (93%)					161 (94%)	24/24 (100%)	142 (89%)		
Dawka ide-cel – liczba podanych komórek CAR-T ×10 ⁶																						
Mediana (zakres)	406,7 (253,4- 456,4)	407,0 (154,1- 456,4)		406,0 (154,1- 459,5)	406 (154- 459)			≥70: 410 (312- 460), <70: 40 9 (307- 460)					413,1 (329,7- 457,7)		431,2 (25,7- 489,1)				413 (339- 495)	420 (96- 509)		
[IQR]				[378,7- 429,0]																		
Średnia (SD)	399,3 (43,3)																					
<400 × 10 ⁶	64 (42,1%)	64 (41%)		100 (46,5%) 4				331 (40,3%)														
≥400 × 10 ⁶	88 (57,9%)	91 (59%)		113 (52,5%) 5	120 (56%)																	

1 Oporność na 2 klasy leków zdef. jako oporność na IMiD i PI.

2 Oporność na 3 klasy leków zdef. jako oporność na ≥1 IMiD, ≥1 PI, i ≥1 przeciwciało monoklonalne anty-CD38.

3 Oporność na 5 klas leków zdef. jako oporność na ≥2 IMiDs, ≥2 PIs, i ≥1 przeciwciało monoklonalne anty-CD38 (na lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib, i daratumumab lub isatuksymab);

4 suma chorych, którzy otrzymali liczbę komórek CAR-T <380 lub 380-405 × 10⁶;

5 suma chorych, którzy otrzymali liczbę komórek CAR-T 406-430 lub >430 × 10⁶;

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

- 6 62 (zakres: 55-69) w podgrupie EMD (N=84) i 66 (zakres: 59-71) w podgrupie bez EMD (N=267);
7 w badaniu stadium zaawansowania oceniano skalą ISS;
8 6,2 (SD: 2,4) i 6,0 (SD: 1,4) odpowiednio u chorych z brakiem zdarzeń sercowych i u chorych ze zdarzeniami sercowymi;
9 65 (IQR: 3,75) w podgrupie non-PD i 58 (IQR: 9,5) w podgrupie PD;
10 mediana statusu ECOG wyniosła 0 (zakres: 0-1), stąd wiadomo, że wszyscy chorzy mieli status ECOG równy 0 lub 1;
11 mediana liczby wcześniejszych auto-HSCT wyniosła 1,5 (zakres: 1-4), co oznacza, że wszyscy chorzy mieli wykonany allo-HSCT;
12 w badaniu podawano charakterystyki dla ide-cel [I] i teklistamabu [T] – dostępne są tylko dane dotyczące mediany wieku oraz płci pacjentów;
IMiD – leki immunomodulujące; PI – inhibitor proteasomu.

11.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniach RWE nie podano precyzyjnych informacji o zaplanowanej wielkości dawki ide-cel podawanej pacjentom. Jednakże terapia ta podawana była w ramach standardowej praktyki (w USA zgodnie z dopuszczeniem FDA), co sugeruje stosowanie schematu leczenia zgodnego z tym w badaniach rejestracyjnych (opisanych we wcześniejszych rozdziałach). Potwierdzają to informacje dotyczące podanej dawki ide-cel (w badaniach prezentujących takie dane) – mediana podanej dawki liczby komórek wyniosła od 406 do 431×10^6 komórek CAR-T, przy zakresie od 154 do 495×10^6 komórek CAR-T (w dwóch badaniach, *Kirchberg 2024* i *Ferment 2024*, dolny zakres był mniejszy). W 11 badaniach nie podano informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel.

W badaniach amerykańskich terapia CAR-T ide-cel podawana była w ramach komercyjnego stosowania zgodnie z zaleceniami FDA, jako standardowa terapia. W przypadku gdy wytworzony produkt CAR-T nie spełniał kryteriów produktu specyfikacji FDA dla ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu. W ramach komercyjnego dostępu chorzy otrzymywali ide-cel również w badaniach niemieckich oraz w badaniu prowadzonym w Szwajcarii. Natomiast w badaniach francuskich chorzy otrzymywali ide-cel w ramach programu wczesnego dostępu (*early access program*).

W większości badań podano informację, że przed wlewem ide-cel stosowano chemioterapię limfodeplecyjną fludarabiną i cyklofosfamidem (ustalaną przez lekarza), a w niektórych badaniach możliwa była również CTH limfodeplecyjna, gdzie możliwości zastosowania dwóch wcześniej wspomnianych leków, można było również zastosować bendamustynę (*Akhtar 2024a*, *Wesson 2024*, *Frenking 2024*, *Ferment 2024*). W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, stosowano modyfikacje dawkowania fludarabiny.

Terapia pomostowa była stosowana według uznania lekarza prowadzącego. Jednak informacje na temat jej stosowania podano tylko w niektórych badaniach – w badaniach, w których podano takie informacje, terapia pomostowa stosowana była przeważnie u około 74-77% chorych, w dwóch badaniach u większego odsetka (86% w *Frenking 2024* i *Ferment 2024*) i w dwóch u mniejszego (52% i 57,7% w *Oswald 2023* i *Lee 2023*). W 6 badaniach nie podano informacji na temat stosowania terapii pomostowej.

Dane dotyczące schematów leczenia w badaniach RWE zebrano w poniżej tabeli.

Tabela 149. Opis interwencji stosowanych w badaniach RWE.

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Dawkowanie	Informacje dodatkowe
USA, Ferreri 2023	06.2021 do 11.2022; 6,0 mies.	N=153	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 406,7 (zakres: 253,4-456,4), średnia 399,3 (SD: 43,3) <400 $\times 10^6$ komórek CAR-T: 64 (42,1%) $\geq 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 88 (57,9%) - Terapia pomostowa: 113 (74%)	Po leukaferizie nie było żadnych ograniczeń dotyczących stosowania terapii pomostowej lub radioterapii. Chemioterapia limfodeplecyjna była podawana od -5 do -3 dnia z cyklofosfamidem 300 mg/m ² i fludarabiną w dawce dostosowanej do nerek zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Profilaktyka chorób zakaźnych, stosowanie czynników wzrostu i leczenie CRS i ICANS były prowadzone zgodnie z wytycznymi danej instytucji.
USA, Hansen 2023	01.04.2021 do 28.02.2022; 6,1/8,0 mies. ¹	N=159	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 407,0 (zakres: 154,1-456,4) <400 $\times 10^6$ komórek CAR-T: 64 (41%) $\geq 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 91 (59%) - Terapia pomostowa: 123 (77%); - Odpowiedź na terapię pomostową: $\geq$PR: 13 (11%) - StD/PD: 101 (82%) - Nieznana: 9 (7%)	Po leukaferizie pacjenci mogli otrzymać chemioterapię pomostową i/lub radioterapię według uznania lekarza prowadzącego. Cyklofosfamid 300 mg/m ² i fludarabina były stosowane raz dziennie w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej w dniach -5, -4 i -3 przed wlewem CAR-T. Dawka fludarabiny była dostosowywana na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z protokołami obowiązującymi w danej placówce. Leczenie CRS i NT było zgodne z wytycznymi placówki, podobnie jak profilaktyka chorób zakaźnych i stosowanie czynników wzrostu.
USA, Hashmi 2024	01.04.2021 do 01.05.2022; 9,9 mies.	N=214	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Terapia pomostowa: 162 (77%)	Po leukaferizie pacjenci byli obserwowani lub otrzymywali leczenie pomostowe chemioterapią lub radioterapią według uznania lekarza prowadzącego. Chemioterapia limfodeplecyjna była podawana od dnia -5 do -3: cyklofosfamid 300 mg/m ² i fludarabina 30 mg/m ² lub dawka dostosowana do czynności nerek zgodnie z wytycznymi placówki.
USA, Khouri 2024	01.04.2021 do 01.05.2022; 5,4 mies.	N=214	Badanie skupiało się na wpływie zmian hematologicznych między leukaferizą a limfodeplecją na wyniki leczenia. Autorzy badania przeanalizowali również różne schematy terapii pomostowej i ich związek ze zmianami w liczbie retikulocytów. 26,6% pacjentów otrzymało BT oparte na alkilatorach, 22,1% otrzymało BT oparte na inhibitorach proteasomu (PI), 21,4% otrzymało kombinację PI i alkilatora, 15,6% otrzymało kombinację leku immunomodulującego (IMiD), a 14,3% otrzymało inną kombinację (w tym przeciwciała monoklonalne anty-CD38, selinexor, belantamab mafodotin i/lub kortykosteroid)	Po leukaferizie pacjenci mogli otrzymać terapię pomostową (BT) według uznania lekarza prowadzącego. Chemioterapia limfodeplecyjna: cyklofosfamid 300 mg/m ² i fludarabiną 30 mg/m ² była podawana codziennie w dniach -5, -4 i -3 przed infuzją CAR-T. Dawkę fludarabiny dostosowywano na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z protokołami lokalnymi. Leczenie CRS i NT, a także profilaktyka chorób zakaźnych i stosowanie czynników wzrostu były prowadzone zgodnie z wytycznymi lokalnymi, które były ogólnie zgodne z wcześniej opublikowanymi wytycznymi.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Dawkowanie	Informacje dodatkowe
			- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 406,0 (zakres: 154,1-459,5) [IQR: 378,7-429,0] $< 380 \times 10^6$ komórek CAR-T: 56 (26,0%) $380-405 \times 10^6$ komórek CAR-T: 44 (20,5%) $406-430 \times 10^6$ komórek CAR-T: 63 (29,3%) $> 430 \times 10^6$ komórek CAR-T: 50 (23,3%) - Terapia pomostowa: 165 (76,7%)	
USA, <i>Sidana 2024</i>	01.05.2022 do 21.06.2022; 9,6 mies.	N=214	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 406 (zakres: 154-459) $\geq 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 120 (56%) - Terapia pomostowa: 166 (78%)	Dawkowanie chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenie toksyczności były zgodne z wytycznymi lokalnymi. Cyklofosfamid (Cy) 300 mg/m ² i fludarabina (Flu) 30 mg/m ² były podawane zgodnie z zatwierdzonym przez FDA standardowym dawkowaniem chemioterapii limfodeplecyjnej w dniach -5, -4 i -3 przed infuzją komórek CAR-T. Wszyscy pacjenci otrzymywali fludarabinę, jednak dawka fludarabiny była dostosowywana zgodnie z protokołem lokalnym. Zarządzanie toksycznością również było zgodne z wytycznymi lokalnymi.
USA, <i>Zanwar 2024</i>	01.05.2021 do 30.06.2024; 18,2 mies.	N=351	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Skupiono się na ocenie wpływu choroby pozaszpikowej na wyniki leczenia ide-cel - Terapia pomostowa: 262 (75%)	—
USA, <i>Dima 2024</i>	do 15.05.2023; 10 mies.	N=69	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej	Chemioterapia limfodeplecyjna cyklofosfamidem 300 mg/m ² i fludarabiną 30 mg/m ² w dniach -5, -4 i -3 przed wlewem ide-cel była podawana codziennie. Dawka fludarabiny została dostosowana do klirensu kreatyniny (CrCl) zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Terapia pomostowa (BT) w naszej kohorcie była podawana podobnie jak w badaniu KarMMA; ostatnią dawkę BT podano ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Profilaktyka chorób zakaźnych, stosowanie G-CSF i leczenie CRS i ICANS były zgodne z wytycznymi lokalnymi. Wytyczne dotyczące leczenia były podobne i zgodne z wcześniej opublikowanymi wytycznymi.
USA, <i>Kalariya 2024</i>	12.05.2021 do 31.08.2022; 14,2 mies.	N=156	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Terapia pomostowa: 116 (74,4%)	—
USA, <i>Akhtar 2024a</i>	05.2021 do 06.2023; 11,6 mies.	N=821	Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 410 (zakres: 312-460) u chorych ≥ 70 lat i 409 (zakres: 307-460) u chorych < 70 lat	—

Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Dawkowanie	Informacje dodatkowe
			– $\leq 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 331 (40,3%) ▪ Brak informacji na temat stosowania terapii pomocowej ▪ Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina/cyklofosfamid: 741 (90,2%), bendamustyna: 51 (6,2%), inna: 28 (3,4%) ▪ Status choroby przed wlewem ide-cel: CR/sCR: 17 (2,1%), VGPR: 59 (7,2%), PR: 96 (11,7%), brak odpowiedzi lub StD: 645 (78,6%), bd.: 4 (0,5%)	
USA, Lee 2023	05.2021 do 10.2022; 6,09 mies.	N=78	▪ Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel ▪ Terapia pomostowa: 45 (57,7%)	Po leukaferizie chemioterapia limfodeplecyjna była podawana w dniach -5, -4 i -3 przed infuzją CAR-T.
USA, Karschnia 2023	terapia CAR-T anty-BCMA w latach 2016-2023; 12 mies. po wlewie ide-cel	N=36	▪ Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel ▪ Brak informacji na temat stosowania terapii pomocowej	—
USA, Logue 2022	01.05.2021 do 30.12.2021; 100 dni (~3,3 mies.)	N=52	▪ Mediana czasu od aferezy do infuzji ide-cel; 46 dni (zakres: 36-75) ▪ Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 415,8 (zakres: 306,8-456,4), co spełnia zakres dawki docelowej z KarMMa ▪ Terapia pomostowa: 41 (79%) ▪ Terapia pomostowa alkilująca: 22 (42%) ▪ Dni od ostatniego leczenia do chemioterapii limfodeplecyjnej – mediana 21 (zakres: 3-48)	Pacjenci przeszli aferezę zgodnie z lokalnymi procedurami SOC dla ide-cel. Chemioterapię limfodeplecyjną (Flu/Cy), a następnie wlew ide-cel przeprowadzono tak jak w badaniu KarMMa. Profilaktyka antybiotykowa została zaadaptowana z procedur przeszczepu autologicznego i była spójna w 3 instytucjach.
USA, Wesson 2024	05.2021 do 04.2023; wczesny FU 29 dni po wlewie, i 3 mies. po wlewie	N=90	▪ Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel ▪ Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina/cyklofosfamid: 72 (80%); bendamustyna: 18 (20%) ▪ Brak informacji na temat stosowania terapii pomocowej	Chemioterapia limfodeplecyjna: cyklofosfamid 300 mg/m^2 plus fludarabina 80 mg/m^2 w dniach 5, 4 i 3 lub bendamustyna w dawce 90 mg/m^2 była podawana w dniach 4, 3 przed wlewem komórek CAR-T. Dawka fludarabiny została dostosowana do klirensu kreatyniny zgodnie z wytycznymi lokalnymi. Profilaktyka chorób zakaźnych, stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii i leczenie CRS i ICANS były zgodne z wytycznymi lokalnymi. Ogólne wytyczne dotyczące leczenia opierały się na protokołach lokalnych zgodnie z wcześniej opublikowanymi wytycznymi.

Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Dawkowanie	Informacje dodatkowe
USA, <i>Oswald 2023</i>	05.2021 do 08.2022; 90 dni po wlewie ide-cel	N=42	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 413,1 (zakres: 329,7-457,7) - Terapia pomostowa: 22 (52%)	–
Niemcy, <i>Fischer 2024</i>	mediana: 178 dni (~5,8 mies.)	N=27	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej	Protokół leczenia obejmował chemioterapię limfodeplecyjną: cyklofosfamidem i fludarabiną zgodnie z protokołem badania KarMMa.
Niemcy, <i>Kirchberg 2024</i>	06.2022 do 02.2023	N=27	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 431,2 (zakres: 25,7-489,1) - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej	–
Niemcy, <i>Richardson 2025</i>	bd.; 200 dni po wlewie CAR-T	N=42	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej	Po wlewie CAR-T stosowano profilaktykę kotrimoksazolem i walacyklowirem. W trakcie neutropenii nie stosowano profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. W przypadku wystąpienia CRS ≥ 2 stopnia lub ≥ 1 stopnia z gorączką podawano tocilizumab. W przypadku wystąpienia ICANS jakiegokolwiek stopnia lub CRS ≥ 2 stopnia stosowano duże dawki kortykosteroidów do czasu ustąpienia objawów. Poziomy IgG oceniano co miesiąc po terapii komórkami CAR-T. Pacjenci otrzymywali profilaktyczną substytucję immunoglobulin co miesiąc, jeśli poziom immunoglobuliny G był < 4 g/l lub jako profilaktykę wtórną w przypadku poważnej infekcji (wymagana antybiotykoterapia). Kontynuowano to do czasu powrotu wartości immunoglobulin do normy.
Niemcy/USA, <i>Frenking 2024</i>	do 05.2023; DCO 25.09.2023; 9,6 mies.	N=129	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Terapia pomostowa: 111 (86%) - Lek immunomodulujący: 50 (39%) - Inhibitor proteasomu: 71 (55%) - Przeciwciało anti-CD38: 36 (28%) - Klasyczny lek cytotoksyczny: 61 (47%) - Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina/cyklofosfamid: 125 (97%), bendamustyna: 4 (3%) - Czas od początkowej diagnozy do terapii CAR-T: mediana 6,2 lat (zakres: 0,6-17,6)	Pacjenci otrzymali przed wlewem ide-cel chemioterapię limfodeplecyjną: fludarabiną/cyklofosfamidem (n=125) lub bendamustyną (n=4).

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Dawkowanie	Informacje dodatkowe
Ameryka Płn./Europa, <i>Gagelmann 2024</i>		N=171	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej - Czas od diagnozy rrMM do wlewu ide-cel: mediana 5,7 lat (zakres: 0,2-27,5) - Czas od aferezy do wlewu ide-cel: mediana 49 dni (zakres: 28-165)	Produkty CAR-T podawane komercyjnie oraz w warunkach akademickich. Chemioterapia limfodeplecyjna z zastosowaniem fludarabiny i cyklofosfamidu była podawana zgodnie z wcześniej ustalonymi zaleceniami producentów lub jak opisano wcześniej dla akademickich produktów CAR-T.
Francja, <i>Caillot 2024</i>	08.2021 do 04.2023; 15,2 mies. [12 mies. po wlewie]	N=24	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 413 (zakres: 339-495) - Czas od diagnozy rrMM do wlewu ide-cel: mediana 7,8 lat (zakres: 0,75-14) - Czas od aferezy do wlewu ide-cel: mediana 56 dni (zakres: 43-83) - Terapia pomostowa: 19/24 (79%)	Każdemu pacjentowi zaplanowano podanie pojedynczej dawki ide-cel w zakresie od 260 do 500 $\times 10^6$ komórek CAR-T. W razie potrzeby podczas wytwarzania ide-cel zastosowano terapię pomostową. Chemioterapia limfodeplecyjna fludarabiną i cyklofosfamidem została przeprowadzona przed wlewem CAR-T, podobnie jak w badaniu KarMMa.
Francja, <i>Ferment 2024 [FE-NIX]</i>	01.04.2021 do 01.05.2022; 12,2 mies.	N=159	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 420 (zakres: 96-509) - Czas od leukaferazy do wlewu ide-cel: mediana 62 dni (zakres: 50-131) - Terapia pomostowa: 137 (86%) - IMiD: 45 (33%) - PI: 68 (50%) - Przeciwciało anty-CD38: 32 (23%) - Leki alkilujące: 62 (45%) - Chemioterapia lekami nie-alkilującymi: 27 (20%) - Radioterapia: 8 (6%) - Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina/cyklofosfamid: 156 (98%), bendamustyna: 3 (2%)	Leczenie pomostowe, w tym chemioterapię i/lub radioterapię, przeprowadzano według uznania lekarza. Wszyscy pacjenci (oprócz 3) przed wlewem ide-cel, otrzymali chemioterapię limfodeplecyjną z zastosowaniem cyklofosfamidu (300 mg/m ²) i fludarabiny (30 mg/m ²) w dniach -5, -4 i -3 przed infuzją ide-cel. Trzech pacjentów otrzymało schemat oparty na bendamustynie. Leczenie CRS i NT, a także profilaktyka chorób zakaźnych były prowadzone zgodnie z lokalnymi wytycznymi.
Szwajcaria, <i>Sanoyan 2023</i>	06.2022 do 10.2022; 5,7 mies.	N=16	- Całkowity wskaźnik powodzenia produkcji ide-cel: 88%; n=1 (6%) pacjent otrzymał produkt niezgodny ze specyfikacją (<i>out-of-specification</i>) ide-cel, n=1 (6%) pacjent wymagał drugiej aferezy z powodu niewystarczającej jakości wytworzonego produktu - W dniu 0 pacjentom wstrzyknięto 450$\times 10^6$ komórek CAR-T ide-cel	Aby zoptymalizować jakość limfocytów T i optymalną produkcję, wprowadzono okres wypłukiwania przed leukaferazą wynoszący idealnie 7 dni w przypadku leczenia systemowego i terapeutycznych dawek kortykosteroidów systemowych. Po udanej leukaferazie zastosowano terapię pomostową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i z wyboru lekarza. Po dostarczeniu produktu CAR-T, pacjenci byli hospitalizowani i podawano im chemioterapię limfodeplecyjną fludarabiną (30 mg/m ² /dzień dożylnie) i cyklofosfamidem (300 mg/m ² /dzień dożylnie) od dnia -5 do dnia -3 przed infuzją

Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Dawkowanie	Informacje dodatkowe
			▪ Czas od diagnozy rrMM do wlewu ide-cel: mediana 7,7 lat (zakres: 2,1-16,7) ▪ Czas od leukaferazy do wlewu ide-cel: mediana 7 tygodni (zakres: 7-11) ▪ Czas hospitalizacji w związku z terapią ide-cel: mediana 18 dni (zakres: 16-41)	ide-cel (dzień 0). Steroidy ogólnoustrojowe odstawiono 72 godziny przed podaniem ide-cel. W dniu 0 pacjentom wstrzyknięto 450×10^6 komórek CAR-T ide-cel. Po wlewie wszyscy chorzy otrzymywali profilaktycznie pegfilgrastim w dniu +1. Profilaktycznie podawano również anakinrę 100 mg podskórnie (sc) [antagonista receptora interleukiny-1], codziennie przez 7 dni od dnia 0 do +6 na [podstawie wcześniejszych badań wykazujących zmniejszanie częstości występowania CRS i neurotoksyczności]. Ze względu na ryzyko hipogammaglobulinemii, profilaktycznie podawano ludzkie immunoglobuliny (Octagam® 30 g) dożylnie (iv) w dniu -2 i +6. Wprowadzono również profilaktykę przeciwnakazną, podając doustnie sulfametoksazol-trimetoprim i walacyklowir. 4 dni przed i 6 miesięcy po wlewie ide-cel podawano napromieniowane koncentraty erytrocytów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Ocenę CRS i ICANS wykonywano co 4 godziny. CRS i ICANS leczono zgodnie z wytycznymi ASCO dotyczącymi leczenia działań niepożądanych związanych z immunologią w terapii komórkami CAR-T. Ocenę nasilenia CRS wykonywano co 4 godziny po pierwszym epizodzie gorączki. W przypadku CRS stopnia 1, zastosowano nawodnienie dożylne i empiryczne leczenie antybiotykami u pacjentów z neutropenią zgodnie z lokalnymi wytycznymi, a także rozpoczęto badanie możliwego ogniska zakażenia. W przypadku utrzymywania się gorączki przez 72 godziny, podawano dożylnie przeciwciało anty-IL6 tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc., maksymalnie 4 dawki. Deksametazon 10 mg podawano przed każdą dawką tocilizumabu. U pacjentów z niedociśnieniem opornym na nawodnienie i podanie tocilizumabu, oceniano dodanie leków obkurczających naczynia krwionośne i deksametazonu 10 mg dożylnie co 6 godzin, a także postępowanie z pacjentem na oddziale intensywnej terapii (OIT). Wszyscy pacjenci z CRS stopnia 3 lub wyższego będą leczeni na oddziale intensywnej terapii i otrzymają połączenie tocilizumabu i deksametazonu 10-20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku ICANS w skryningu, ocenę neurologiczną punktu CARTOX-10 wykonywano co 12 godzin od dnia 0 do +14. W przypadku wystąpienia nowych objawów neurologicznych wykonywano pełną ocenę neurologiczną, obejmującą obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, nakłucie lędźwiowe i elektroencefalogram. Leczenie ICANS opierało się na podawaniu deksametazonu dożylnie wszystkim pacjentom z ICANS stopnia 2-4 oraz wybranym pacjentom ze stopniem 1. Siltuximab (Sylvant®), humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-IL-6, pojedyncza dawka 11 mg/kg dożylnie (maksymalna dawka: 1000 mg) będzie podawany jako leczenie

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Dawkowanie	Informacje dodatkowe
				drugiej linii w przypadku CRS i ICANS opornych na tocilizumab i deksameta- zon. Poziomy IL-6 we krwi monitorowano codziennie od dnia 0 do +14.
FAERS, Gong 2024	pierwszy kwartał 2019 do drugi kwartał 2023	ide-cel: N=584 teklista- mab: N=723	▪ Nie podano szczegółowych informacji na temat inter- wencji stosowanych w leczeniu pacjentów ▪ Brak informacji na temat stosowania terapii pomo- stowej ▪ Badanie skupia się na analizie zgłoszeń działań niepo- żądanych (AE) związanych z ide-cel, cilta-cel i teklista- mabem, pochodzących z bazy danych FAERS	—

11.4 Skuteczność

We wszystkich badaniach RWE przedstawiono ocenę skuteczności terapii komórkami CAR-T ide-cel. Nawet gdy badanie było ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa prezentowano wynik oceny odpowiedzi na leczenie. Jedynie w badaniu *Gong 2024*, prowadzonym na podstawie danych z bazy FAERS nie przedstawiono żadnych wyników oceny skuteczności (w bazie tej gromadzone są wyłącznie dane o zgłaszanych działaniach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem).

Odpowiedź na leczenie była oceniana przez badaczy prowadzących leczenie na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG), ale ze względu na retrospektywny charakter badań, nie było wymagane spełnienie wszystkich kryteriów IMWG. Mierzalną chorobę resztkową (MRD) określono zgodnie z praktyką lokalną, zwykle przy czułości $\geq 10^{-5}$ komórek jądrzastych. Ponadto, w niektórych badaniach zgłaszano odpowiedź specyficzną dla PET dla pozaszpikowych lokalizacji choroby, przy czym kategorie odpowiedzi obejmowały całkowitą odpowiedź (CR), częściową odpowiedź (PR), chorobę stabilną (StD) i progresję choroby (PD). U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź hematologiczną, ale u których nastąpiła PD w badaniu PET-CT, stwierdzono progresję w raportowaniu ORR zgodnie z obowiązującą definicją IMWG. Cytogenetyka wysokiego ryzyka została zdefiniowana była głównie na podstawie obecności delecji 17p, t(4;14) lub t(14;16)/t(14;20) przed infuzją ide-cel. Choroba pozaszpikowa (EMD) została zdefiniowana jako zajęcie tkanek miękkich lub zmian trzewnych, które nie przylegały do kości. W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek dawkę fludarabiny dostosowywano na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z lokalnymi protokołami poszczególnych ośrodków.

W badaniach RWE potwierdzono wysoką skuteczność terapii komórkami CAR-T ide-cel u chorych na nawrotowego/opornego na leczenie rrMM.

Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR) na leczenie był wysoki, wynosił od 69% do 93%, w zależności od badania. Odsetek chorych uzyskujących przynajmniej całkowitą odpowiedź (CR lub sCR) wahał się od 33% do 48%. W badaniach prezentujących odsetki odpowiedzi w kilku punktach czasowych nie widać wyraźnego trendu do zwiększania lub zmniejszania tego odsetka w czasie. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki skuteczności ide-cel w badaniach RWE z różnych krajów wydają się być dość podobne. W badaniach z USA odsetek ORR wynosi od 64% do 93%, z Francji zakres wynosi od 83% do 92%, w badaniu ze Szwajcarii 75% (pierwsza odpowiedź) i 69% (po 3 miesiącach), a dla Niemczech 59%.

Mediana PFS w badaniach RWE wahała się od 5,3 do 14,8 miesiąca (co na pewno wynikało w dużej mierze z różnorodnej populacji uwzględnionej w poszczególnych badaniach oraz dostępnych okresów obserwacji). Należy jednak zauważyć, że PFS było krótsze u pacjentów z chorobą pozaszpikową oraz

u pacjentów z wczesną progresją choroby (w okresie do 3 miesięcy po wlewie ide-cel), dla których mediany wyniosły odpowiednio 6,2 mies. (w porównaniu do 14,8 mies. u pacjentów bez choroby pozaszpikowej) i 1,9 mies. (w porównaniu do 10,7 mies. u pacjentów bez wczesnej progresji).

Mediana OS w badaniach RWE wahała się od 12,5 do 26,9 miesiąca. Podobnie jak w przypadku PFS, OS było krótsze u pacjentów z chorobą pozaszpikową, oraz u pacjentów z wczesną progresją choroby (7,3 mies. vs mediana nieosiągnięta u chorych bez wczesnej progresji).

Wyniki oceny skuteczności z badań RWE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 150. Skuteczność kliniczna ide-cel w badaniach RWE.

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
USA, Ferreri 2023	06.2021 do 11.2022; 6,0 mies.	N=153	Najlepsza odpowiedź [N=144]: ▪ ORR: 88% ▪ $\geq$CR: 48% ▪ VGPR: 22% ▪ PR: 17% ▪ DOR, mediana: 9,6 mies.	Mediana 9,0 mies.	Mediana NO; 3-mies. OS: 96%, 6-mies. OS: 89%,
USA, Hansen 2023	01.04.2021 do 28.02.2022; 6,1/8,0 mies. ¹	N=159	Najlepsza odpowiedź: ▪ ORR: 84% ▪ sCR lub CR: 67 (42%) ▪ CR i ujemny status MRD: 48 (72%) ▪ VGPR: 32 (20%) ▪ PR: 35 (22%) ▪ StD/minR: 14 (9%) ▪ PD: 5 (3%) ▪ Zgon lub PD przed 30 d: 4 (3%) ▪ Czas do wyst. odpowiedzi, mediana (IQR) [mies.]: 1 (1-3) ▪ DOR, mediana (95% CI) [mies.]: 8,6 (6,6; NO) ▪ Ujemny status MRD (10⁵): 79/82 (96%) [w pop. możliwej do oceny] ▪ Ujemny status MRD (10⁵): 79 (50%) [w pop. ogólnej]	Mediana 8,5 mies. (95% CI: 6,5; NO)	Mediana 12,5 mies. (95% CI: 11,3; NO)
USA, Hashmi 2024	01.04.2021 do 01.05.2022; 9,9 mies.	N=214	Wyniki przedstawione dla podgr. z wczesną PD vs bez wczesnej PD ▪ ORR: 42% vs 93% ▪ $\geq$VGPR: 19% vs 81% ▪ $\geq$CR: 7% vs 60% ▪ CR + ujemny status MRD (10⁵): 2,3% vs 42%	Mediana 1,9 (95% CI: 1,4; 2,7) w podgr. z wczesną PD, 10,7 mies. (95% CI: 9,0; 12,2) w podgr. bez wczesnej PD [p<0,0001]	Mediana 7,3 (95% CI: 6,5; 9,9) w podgr. z wczesną PD, NO w podgr. bez wczesnej PD [p<0,0001]
USA, Khouri 2024	01.04.2021 do 01.05.2022; 5,4 mies.	N=214	▪ ORR w 30 d: 78,0%	Mediana 8,1 mies. (IQR: 6,5-9,6); 3-mies. PFS: 77,8%, 6-mies. PFS: 60,0% (95% CI: 52,1;	Mediana 12,5 mies. (IQR: 11,3-NO); 3-mies. OS: 93,5%, 6-mies. OS: 84,9% (95% CI: 79,0; 90,7),

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
				67,9), 12-mies. PFS: 38,5%	12-mies. OS: 61,9%
USA, <i>Sidana 2024</i>	01.05.2022 do 21.06.2022; 9,6 mies.	N=214	Najlepsza odpowiedź: ▪ ORR: 93% dla CrCl <50 ml/min, 82% dla CrCl ≥50 ml/min ▪ sCR lub CR: 61% dla CrCl <50 ml/min, 49% dla CrCl ≥50 ml/min	Mediana 9 (95% CI: 5,8; NO) dla CrCl <50 ml/min, 8 (95% CI 6,5; 9,3) dla CrCl ≥50 ml/min	Mediana NO (95% CI: NO; NO) dla CrCl <50 ml/min, 15,5 (95% CI: 12,9; NO) dla CrCl ≥50 ml/min
USA, <i>Zanwar 2024</i>	01.05.2021 do 30.06.2024; 18,2 mies.	N=351	▪ ORR w 30 d: 58% dla EMD, 69% dla nie-EMD (p=0,1 między podgr.) ▪ ≥CR w 30 d: 16% (12/77) dla EMD, 24% (61/253) dla nie-EMD (p=0,11) ▪ Odpowiedź PR lub CR w PET w 30 d: 24/45 (54%) ▪ ORR w 90 d: 52% dla EMD, 82% dla nie-EMD (p<0,001) ▪ Obecność EMD była niezależnym czynnikiem prognostycznym niższego ORR w 90. Dniu ▪ Odpowiedź PR lub CR w PET w 90 d: 35/69 (51%) ▪ Ujemny status MRD w 30 d: 84% dla EMD, 74% dla nie-EMD ▪ Ujemny status MRD w 90 d: 60% dla EMD, 77% dla nie-EMD	Mediana 9,1 mies. (95% CI: 7,6; 10,7); 18-mies. PFS: 28%	Mediana 26,9 mies. (95% CI: 24,2; NO); 18-mies. OS: 60%
USA, <i>Dima 2024</i>	do 15.05.2023; 10 mies.	N=69	▪ ORR: 64 (93%) ▪ ≥CR: 33 (48%) ▪ ≥CR i ujemny status MRD: 18/58 (31%) ▪ Zgony: 24 (35%), z powodu PD: 20 (29%)	Mediana 8,5 mies. (95% CI: 6,2; 10,9); 6-mies. PFS: 64,7%, 12-mies. PFS: 32,2%, 18-mies. PFS: 19,2%	Mediana 19,4 mies. (95% CI: 12,5; NO); 6-mies. OS: 90,3%, 12-mies. OS: 68,4%, 18-mies. OS: 56,6%
USA, <i>Kalariya 2024</i>	12.05.2021 do 31.08.2022; 14,2 mies.	N=156	▪ ORR: 84,0% u <65 lat, 86,7% u ≥65 lat [p=0,92 dla różnicy między podgrupami] ▪ ≥CR: 54,3% u <65 lat, 56,0% u ≥65 lat ▪ Zgon: 73 (46,7%) [39, 53,4% u <65 lat i 34, 46,5% u ≥65 lat] ▪ Zgony związane z MM: 55 (75,34%) [31, 79,49% u <65 lat i 24, 70,59% u ≥65 lat] ▪ Zgony nie związane z nawrotem: 18 (24,7%) [8, 20,5% u <65 lat i 10, 29,4% u ≥65 lat]	Mediana 7,4 mies. u <65 lat i 9,1 mies. u ≥65 lat	Mediana 24,2 mies. u <65 lat i 26,5 mies. u ≥65 lat; 12-mies. OS 76,5% u <65 lat i 68% u ≥65 lat
Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, wiek ≥70 lat (N=251) vs <70 lat (N=570)					
USA, <i>Akhtar 2024a</i>	05.2021 do 06.2023; 11,6 mies.	N=821	ORR ▪ w 3 mies.: 41,3% (95% CI: 34,6%; 48,2%) vs 39,8% (95% CI: 35,4%; 44,2%) ▪ w 6 mies.: 74,8% (95% CI: 68,2%; 80,9%) vs 70,2% (95% CI: 65,7%; 74,5%) ▪ w 12 mies.: 84,9% (95% CI: 77,5%; 91,0%) vs 78,1% (95% CI: 73,4%; 82,4%) ≥CR ▪ w 3 mies.: 9,4% (95% CI: 5,8%; 13,8%) vs 10,0% (95% CI: 7,5%; 12,9%) ▪ w 6 mies.: 23,0% (95% CI: 17,1%; 29,5%) vs 22,3% (95% CI: 18,5%; 26,4%)	3-mies. PFS: 83,6% (95% CI: 78,7%; 88,0%) vs 77,8% (95% CI: 74,3%; 81,2%)	3-mies. OS: 93,6% (95% CI: 90,2%; 96,3%) vs 91,9% (95% CI: 89,5%; 94,0%)
				6-mies. PFS: 68,3% (95% CI: 61,9%; 74,3%) vs 60,4% (95% CI: 56,2%;	6-mies. OS: 85,5% (95% CI: 80,5%; 89,9%) vs 82,6% (95% CI: 79,2%;

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
			▪ w 12 mies.: 30,2% (95% CI: 22,5%; 38,4%) vs 27,4% (95% CI: 22,7%; 32,3%)	64,6%); por. m-dzy podgr.:	85,7%); por. m-dzy podgr.:
			Nawrót	HR=0,62 (95% CI: 0,48; 0,82), p=0,0007	HR=0,63 (95% CI: 0,44; 0,89), p=0,0095
			▪ w 3 mies.: 13,9% (95% CI: 9,9%; 18,5%) vs 20,6% (95% CI: 17,3%; 24,0%) ▪ w 6 mies.: 26,6% (95% CI: 21,0%; 32,7%) vs 36,9% (95% CI: 32,8%; 41,1%) ▪ w 12 mies.: 45,3% (95% CI: 37,2%; 53,5%) vs 59,8% (95% CI: 54,8%; 64,8%)	12-mies. PFS: 46,8% (95% CI: 38,6%; 55,1%) vs 36,5% (95% CI: 31,6%; 41,6%)	12-mies. OS: 71,3% (95% CI: 63,7%; 78,3%) vs 65,4% (95% CI: 60,5%; 70,1%)
			Zgony związane z leczeniem (TRM)		
			▪ w 3 mies.: 2,5% (95% CI: 0,9%; 4,8%) vs 1,6% (95% CI: 0,7%; 2,8%) ▪ w 6 mies.: 5,1% (95% CI: 2,6%; 8,5%) vs 2,7% (95% CI: 1,5%; 4,2%) ▪ w 12 mies.: 7,9% (95% CI: 4,2%; 12,7%) vs 3,6% (95% CI: 2,1%; 5,6%)		
			Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, pacj. słabi (N=343) vs nie-słabi (N=423)		
			ORR		
			▪ w 3 mies.: 39,2% (95% CI: 33,7%; 44,8%) vs 41,0% (95% CI: 36,1%; 46,1%) ▪ w 6 mies.: 72,9% (95% CI: 67,4%; 78,1%) vs 70,5% (95% CI: 65,5%; 75,3%) ▪ w 12 mies.: 82,2% (95% CI: 75,9%; 87,7%) vs 78,4% (95% CI: 73,3%; 83,0%)	3-mies. PFS: 76,9% (95% CI: 72,3%; 81,3%) vs 81,7% (95% CI: 77,9%; 85,3%)	3-mies. OS: 90,1% (95% CI: 86,7%; 93,0%) vs 93,8% (95% CI: 91,3%; 95,9%)
			≥CR		
			▪ w 3 mies.: 5,6% (95% CI: 3,3%; 8,5%) vs 13,2% (95% CI: 9,9%; 16,8%) ▪ w 6 mies.: 21,2% (95% CI: 16,4%; 26,4%) vs 23,6% (95% CI: 19,3%; 28,2%) ▪ w 12 mies.: 24,5% (95% CI: 18,9%; 30,6%) vs 30,5% (95% CI: 25,1%; 36,2%)	6-mies. PFS: 60,9% (95% CI: 55,3%; 66,3%) vs 64,3% (95% CI: 59,4%; 69,1%)	6-mies. OS: 79,5% (95% CI: 74,8%; 83,8%) vs 85,6% (95% CI: 81,9%; 88,9%)
			Nawrót		
			▪ w 3 mies.: 20,1% (95% CI: 16,0%; 24,6%) vs 17,5% (95% CI: 14,0%; 21,4%) ▪ w 6 mies.: 33,9% (95% CI: 28,7%; 39,3%) vs 33,8% (95% CI: 29,1%; 38,7%) ▪ w 12 mies.: 55,1% (95% CI: 48,1%; 62,0%) vs 54,6% (95% CI: 48,7%; 60,5%)	12-mies. PFS: 39,6% (95% CI: 32,9%; 46,6%) vs 41,8% (95% CI: 36,0%; 47,7%)	12-mies. OS: 62,2% (95% CI: 55,2%; 68,8%) vs 71,7% (95% CI: 66,4%; 76,7%)
			Zgony związane z leczeniem (TRM)		
			▪ w 3 mies.: 3,0% (95% CI: 1,4%; 5,1%) vs 0,7% (95% CI: 0,1%; 1,8%) ▪ w 6 mies.: 5,3% (95% CI: 3,0%; 8,1%) vs 1,9% (95% CI: 0,7%; 3,5%) ▪ w 12 mies.: 5,3% (95% CI: 3,0%; 8,1%) vs 3,6% (95% CI: 1,7%; 6,0%)		
USA, Lee 2023	05.2021 do 10.2022; 6,09 mies.	N=78	bd.	mediana 5,91 mies. (95% CI: 2,71; NO) w podgr. Ze zdanieniami sercowymi i 9,10 mies. (95% CI: 5,62; NO) w podgr. bez zdanien	mediana NO

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
USA, Karschnia 2023	terapia CAR-T anty-BCMA w latach 2016-2023; 12 mies. po wlewie ide-cel	N=36	Brak oceny skuteczności		
USA, Logue 2022	01.05.2021 do 30.12.2021; 100 dni (~3,3 mies.)	N=52	Odpowiedź w 90 dniu (N=50) ▪ ORR: 42 (84%) ▪ CR/sCR: 18 (36%) ▪ CR/sCR + ujemny status MRD (10^{-6}): 9 (69%) ▪ VGPR: 10 (20%) ▪ PR: 14 (28%) ▪ PR + ujemny status MRD: 19 (73%) Odpowiedź w 90 dniu (N=45) ▪ ORR: 40 (89%) ▪ CR/sCR: 20 (44%) ▪ CR/sCR + ujemny status MRD (10^{-6}): 14 (88%) ▪ VGPR: 6 (13%) ▪ PR: 14 (31%) ▪ PR + ujemny status MRD: 23 (85%) Najlepsza odpowiedź w pierwszych 90 dniach (N=50): ▪ ≥PR w ciągu 90 dni: 46/50 (92%) ▪ CR/sCR: 24 (48%) ▪ CR/sCR + ujemny status MRD (10^{-6}): 17/24 (81%) ▪ VGPR: 6 (12%) ▪ PR: 16 (32%) ▪ PR + ujemny status MRD: 28 (78%)	—	—
USA, Wesson 2024	05.2021 do 04.2023; wczesny FU 29 dni po wlewie, i 3 mies. po wlewie	N=90	▪ ORR w D30: 88% ▪ ≥CR w D30: 24% ▪ ORR w D90: 82% ▪ ≥CR w D30: 49% ▪ Zgon: 1	bd.	bd.
USA, Oswald 2023	05.2021 do 08.2022; 90 dni po wlewie ide-cel	N=42	Najlepsza odpowiedź do 90 dni: ▪ ≥CR: 16 (38%) ▪ VGPR: 2 (5%) ▪ PR: 13 (31%) ▪ StD/minR: 5 (12%) ▪ PD: 5 (12%) ▪ Zgon lub PD przed 90 dniem: 1 (2%) ▪ Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi [dni]: 29 (zakres: 27-125) ▪ Mediana czasu do ≥CR [dni]: 28 (zakres: 27-91) ▪ Ujemny status MRD przy poziomie czułości 10^{-6}: 12 (29%)	—	—
Niemcy, Fischer 2024	mediana: 178 dni (~5,8 mies.)	N=27	▪ CR: 10/27 (37%) ▪ VGPR/PR: 6/27 (22%) ▪ ≥PR, nie-PD: 16/27 (59%) ▪ PD: 11/27 (41%)	bd.	bd.
Niemcy, Kirchberg 2024	06.2022 do 02.2023	N=27	▪ CR: 12 (44%) ▪ podgr. z wcześniejszym allo-HSCT: nawrót po reinfuzji: 1 pacj. po 70 dniach, pacjent miał niepowodzenie kolejnych terapii teklistamabem i radioterapią paliatywną i zmarł 353 dni po reinfuzji; 1 pacjent miał pierwotną oporność, 3 mies. po reinfuzji był leczony 1 schematem debulking CTH	12-mies. PFS: 60% (95% CI: 30%; 100%) w podgr. po allo-HSCT i 45% (95% CI: 26%; 76%) w podgr.	12-mies. OS: 66,7% (95% CI: 30%; 100%) w podgr. po allo-HSCT i 74% (95% CI: 56%; 97%) w podgr.

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
			(cyklofosfamid, etopozyd, deksametazon) a następnie talquetamabem i uzyskał PR, w momencie tworzenia publikacji do badania pacjent żył (273 dni po wlewie ide-cel), pozostali 3 pacj. mieli odpowiedź CR utrzymującą się 153, 367 i 495 dni po wlewie ide-cel	bez allo-HSCT [brak różnic między podgr., p=0,58]	bez allo-HSCT [brak różnic między podgr., p=0,84]
			podgr. bez wcześniejszego allo-HSCT: Czas do nawrotu, mediana (zakres) [dni]: 53,5 (12-420) po reinfuzji; zgony (wśród pacj. z nawrotem): 5, w okresie o medianie 162 dni (zakres: 49-297) po reinfuzji		
Niemcy, Richardson 2025	bd.; 200 dni po wlewie CAR-T	N=42	Brak oceny skuteczności		
Niemcy/USA, Frenking 2024	do 05.2023; DCO 25.09.2023; 9,6 mies.	N=129	Najlepsza odpowiedź: ≥PR: 101 (78%) ≥VGPR: 69 (53%) - PR: 32 (25%) - VGPR: 22 (17%) - CR/sCR: 47 (36%) - Czas do pierwszej odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]: 0,9 (0,1-3,8) - Czas do najlepszej odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]: 1,0 (0,2-15,7)	mediana 8,6 mies. (95% CI: 6,7; 11,9)	mediana NO
Ameryka Płn./Europa, Gagelmann 2024	bd.; 10,7 mies. dla całej włączonej kohorty	N=171	W publikacji nie przedstawiono oddzielnie liczbowych wyników oceny skuteczności dla ide-cel.		
			Najlepsza odpowiedź w całym okresie obserwacji - PR: 2 (8%) - VGPR: 6 (25%) ≥CR: 16 (67%) Najlepsza odpowiedź 3 mies. po wlewie ide-cel ≥PR: 22 (92%) ≥CR: 12 (50%) - Ujemny status MRD (10^{-6}): 15 (79%) - Wykrywalne krążące komórki CAR-T: 12 (50%) - CR w ocenie PET-CT: 9 (38%) - Ujemny status MRD (10^{-6}) + CR w ocenie PET-CT: 9 (47%) Najlepsza odpowiedź 6 mies. po wlewie ide-cel ≥PR: 19 (83%) ≥CR: 16 (70%) - Ujemny status MRD (10^{-6}): 12 (75%) - Wykrywalne krążące komórki CAR-T: 9 (41%) - CR w ocenie PET-CT: 15 (75%) - Ujemny status MRD (10^{-6}) + CR w ocenie PET-CT: 10 (63%)	mediana 14,8 mies. (95% CI: 9,0; NO); nawrót: 13 (54%), w tym 2 z nową diagnozą choroby pozaszpikowej	mediana NO; śmiertelność na końcu FU: 4 (17%) zgony w wyniku PD: 3 (12,5%)
Francja, Caillot 2024	08.2021 do 04.2023; 15,2 mies. [12 mies. po wlewie]	N=24			
Francja, Ferment 2024 [FENIX]	01.04.2021 do 01.05.2022; 12,2 mies.	N=159	Najlepsza odpowiedź w miesiącach 1-6 - sCR: 7 (4%) - CR: 68 (43%) - VGPR: 41 (26%) - PR: 24 (15%) - PD: 69 (43%), spośród nich 59 (86%) otrzymało kolejną terapię przeciwszpczakową	mediana 12,5 mies. (95% CI: 8,8; 16,3)	mediana 20,8 mies. (95% CI: 19,4; NO); 12-mies. OS: 73,3% (95% CI: 65,5; 81,9);

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
					śmiertelność na końcu FU: 36 (23%); zgony bez PD: 8 (5%)
Szwajcaria, <i>Sanoyan 2023</i>	06.2022 do 10.2022; 5,7 mies.	N=16	▪ ORR: 75% pierwsza odpowiedź, 69% odp. po 3 mies. ▪ <u>3-mies. FU:</u> MRD-neg CR lub sCR: 7 (44%), CR: 1 (6%), VGPR: 3 (19%), PD: 5 (31%). ▪ 2 pacj. odpowiednio z CR i PR w pierwszej ocenie BM wykazało ujemny status MRD w ocenie po 3 miesiącach ▪ 4/6 (67%) pacjentów z cytogenetyką wysokiego ryzyka wykazało PD po leczeniu ide-cel, podczas gdy tylko 1/10 (10%) pacjentów z cytogenetyką standardowego ryzyka wykazało PD ▪ nie zaobserwowano ujemnej korelacji z obecnością choroby pozaszpikowej	—	—
FAERS, <i>Gong 2024</i>	pierwszy kwartał 2019 do drugi kwartał 2023	ide-cel: N=584 tekli-sta-mab: N=723	Brak oceny skuteczności		

1 od podania wlewu ide-cel / od leukaferazy.

11.4.1 Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)

Tylko w jednym badaniu RWE oceniano jakość życia zależną od zdrowia – badanie z USA, *Oswald 2023*. Ocenę wykonywano w sposób prospektywny – na początku badania, w dniu 0 i w kolejnych punktach czasowych do 90 dni po wlewie ide-cel. Ocenę HRQoL wykonywano na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez uczestników badania: FACT-G, PROMIS-29+2, PRO-CTCAE.

Jakość życia oceniano za pomocą 27-elementowego kwestionariusza **FACT-G**, który ocenia ogólną jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) i cztery domeny dobrego samopoczucia/dobrostanu (tj. fizyczną, funkcjonalną, emocjonalną, społeczną). Ocena we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem dni 1 do 6. Uczestnicy odpowiadali w skali Likerta od 0 do 4. Wyższe wyniki wskazywały na lepszą HRQoL. W ocenie wykorzystano opublikowane progi dla klinicznie niskich wartości wyników indywidualnych: dla HRQoL (≤ 62), dobrego samopoczucia funkcjonalnego (≤ 11), dobrego samopoczucia fizycznego (≤ 15), dobrego samopoczucia emocjonalnego (≤ 13) i dobrego samopoczucia społecznego (≤ 16). W ocenie wykorzystano również opublikowane progi dla klinicznie niskiej wartości średniej ogólnej HRQoL na poziomie grupy (≤ 70), dobre samopoczucie funkcjonalne (≤ 14), dobre samopoczucie fizyczne (≤ 18), dobre samopoczucie emocjonalne (≤ 15) i dobre samopoczucie społeczne (≤ 19). Minimalnie istotne różnice (MID)

wynoszące ± 4 punkty dla ogólnej HRQoL i ± 2 punkty dla każdej domeny dobrego samopoczucia określiły klinicznie istotne zmiany.

W dniach 1 do 6, aby zmniejszyć obciążenie, uczestnicy wypełnili kwestionariusz FACT-G7, który obejmuje 7 pozycji z kwestionariusza FACT-G i ocenia najważniejsze obawy pacjentów onkologicznych. Uczestnicy odpowiadali na pozycje w skali Likerta od 0 do 4. Wyższe wyniki skali wskazywały na lepszą jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL). Średnie wyniki ≤ 13 wskazywały na niską jakość zależną od zdrowia (HRQoL), a MID ± 2 punkty określały klinicznie istotne zmiany. Wynik FACT-G7 uzyskano z kwestionariusza FACT-G w dniu 0, aby ułatwić analizy statystyczne.

Ocena obciążenia objawami wykonywana za pomocą 31-elementowego kwestionariusza **PROMIS-29+2**, wersja 2.1, który ocenia zmęczenie, zaburzenia związane z bólem, zaburzenia snu, depresję, lęk, funkcje fizyczne, funkcje społeczne (po 4 elementy), funkcje poznawcze (2 elementy) i ogólny ból (1 element). Ocena we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem dni 1 do 6. Uczestnicy oceniali swój ogólny ból w skali od 0 do 10, a wyższe wyniki wskazywały na większy ból. W przypadku wszystkich innych skal uczestnicy odpowiadali na pytania w skali Likerta od 1 do 5, a następnie obliczono standaryzowane wyniki T (normatywny M = 50, SD = 10). Wyższe wyniki były gorsze w przypadku zmęczenia, zakłóceń związanych z bólem, zaburzeń snu, depresji, lęku (55–59 łagodny, 60–69 umiarkowany, ≥ 70 silny) i bólu ogólnego (1–4 łagodny, 5–6 umiarkowany, ≥ 7 silny). Niższe wyniki były gorsze w przypadku funkcji fizycznych, poznawczych i społecznych (≤ 30 ciężkie, 31–40 umiarkowane, 41–45 łagodne). Średnie wartości ± 2 punktów dla bólu ogólnego i ± 5 punktów dla wszystkich innych skal określiły klinicznie istotne zmiany (MID).

Aby zminimalizować pomyłki między funkcją fizyczną PROMIS a dobrostanem fizycznym FACT-G, w niniejszym badaniu autorzy funkcję fizyczną PROMIS określali jako „stan sprawności”.

W badaniu oceniano wykorzystano narzędzie **PRO-CTCAE**. PRO-CTCAE to biblioteka 124 pozycji oceniających częstość, nasilenie i/lub interferencję (zakłócający wpływ) 78 toksyczności i została zaprojektowana dla badaczy w celu wybrania pozycji, które są istotne dla konkretnych metod leczenia i/lub diagnoz. W badaniu oceniano 31 toksyczności (np. zmniejszony apetyt, nudności, zaparcia, biegunka), przy czym 47 pozycji opierało się na konsensusie ekspertów zespołu badawczego. Uczestnicy odpowiadali na pytania w skali Likerta od 0 do 4. Dla każdej toksyczności obliczono indywidualną łączną ocenę dla uczestnika, która była mapowana na oceny CTCAE wykonane przez klinicystów, gdzie 0 oznacza, że toksyczność nie występuje, 1 = łagodna, 2 = umiarkowana, 3 = ciężka, 4 = zagrażająca życiu, a 5 = śmierć związana z toksycznością. Złożone stopnie toksyczności zgłaszanych przez pacjentów ograniczono do 3

(poważne) (zgodnie z zaleceniem) i wykorzystano je do obliczenia indeksu toksyczności. Przy jego obliczaniu toksyczności są klasyfikowane w kolejności malejącej pod względem ciężkości, przypisywane są im malejące wagi i sumowane. Uwzględnia to zróżnicowany wpływ wielu toksyczności i daje łatwo interpretowalny wynik, w którym liczba przed przecinkiem oznacza najwyższy zgłoszony stopień toksyczności, a liczby po przecinku oznaczają inne toksyczności poza najwyższym stopniem, przy czym toksyczności niższego stopnia przyczyniają się w mniejszym stopniu do końcowego wyniku. Na przykład uczestnik zgłaszający pojedynczą toksyczność stopnia 3 miałby wynik 3,0, a uczestnik zgłaszający jedną toksyczność stopnia 3 i dwie toksyczności stopnia 2 miałby wynik 3,67. Zidentyfikowano próg MID dla ogólnego obciążenia objawami jako zmianę z jednej kategorii ciężkości na inną (tj. z ≥ 3 ciężkiej na 2,0–2,9 umiarkowanej).

Poniżej przedstawiono wyniki zmiany oceny jakości życia w czasie. W tabeli przedstawiono wartości średnie wraz z SD.

Tabela 151. Jakość życia zależna od zdrowia; ide-cel; badanie RWE z USA, Oswald 2023.

Parametr	Wartość początkowa, N=42	Dzień 0, N=34	Dzień 7, N=36	Dzień 14, N=38	Dzień 21, N=39	Dzień 30, N=39	Dzień 60, N=40	Dzień 90, N=40
FACT-G								
Ogólny wynik HRQoL	79,2 (12,4)	78,4 (14,0)	79,3 (9,0)	77,5 (11,6)	77,6 (14,1)	77,8 (15,7)	83,2 (16,7)	83,8 (15,9)
Dobrostan funkcjonalny	16,8 (5,8)	14,8 (5,1)	14,8 (4,8)	13,5 (5,3)	14,4 (5,6)	15,2 (4,9)	17,3 (5,8)	18,2 (5,7)
Dobrostan fizyczny	19,3 (5,3)	20,3 (4,6)	20,0 (5,2)	20,6 (4,6)	20,2 (4,7)	20,7 (5,3)	22,4 (4,5)	22,0 (5,3)
Dobrostan emocjonalny	19,0 (3,7)	20,4 (2,0)	20,6 (2,7)	20,5 (2,8)	20,7 (2,5)	19,9 (3,6)	20,5 (3,2)	20,5 (3,7)
Dobrostan społeczny	24,1 (3,5)	23,9 (5,8)	24,0 (3,5)	22,8 (5,2)	23,1 (4,1)	23,5 (4,1)	24,5 (3,2)	23,7 (3,8)
PROMIS-29+2 Profile v2.1								
Zmęczenie	53,6 (8,6)	54,8 (7,9)	58,8 (8,9)	56,2 (9,5)	56,4 (8,3)	55,7 (8,0)	51,7 (9,9)	51,1 (9,6)
Zaburzenia związane z bólem	55,0 (10,0)	55,3 (10,2)	54,1 (9,4)	54,7 (11,4)	54,5 (10,5)	53,8 (10,8)	52,3 (9,9)	52,1 (9,7)
Zaburzenia snu	50,3 (8,5)	52,3 (8,1)	52,1 (10,5)	50,6 (11,1)	49,3 (10,1)	49,7 (10,3)	47,9 (9,3)	46,7 (10,3)
Depresja	46,4 (6,6)	45,4 (5,7)	45,2 (5,9)	46,7 (6,5)	45,9 (7,0)	46,6 (5,9)	45,1 (6,4)	45,2 (7,1)
Lęk	47,4 (6,4)	47,8 (7,3)	45,4 (6,4)	45,9 (7,0)	45,5 (7,3)	46,4 (7,3)	44,3 (6,4)	45,0 (6,2)

Parametr	Wartość początkowa, N=42	Dzień 0, N=34	Dzień 7, N=36	Dzień 14, N=38	Dzień 21, N=39	Dzień 30, N=39	Dzień 60, N=40	Dzień 90, N=40
Ogólny ból	3,7 (2,5)	3,9 (2,4)	3,1 (2,7)	3,3 (3,0)	3,0 (2,6)	2,8 (2,6)	3,1 (2,6)	2,9 (2,4)
Stan sprawności	41,9 (9,4)	40,4 (8,6)	37,9 (6,6)	38,5 (7,9)	38,3 (8,8)	38,6 (8,4)	41,7 (10,2)	41,5 (8,5)
Funkcje poznawcze	50,7 (9,2)	52,1 (6,7)	51,1 (7,0)	51,3 (7,0)	50,3 (7,9)	52,4 (7,5)	53,1 (9,2)	55,2 (8,0)
Funkcje społeczne	47,0 (10,5)	48,0 (8,9)	46,1 (7,9)	45,3 (7,7)	45,0 (7,7)	45,7 (7,9)	49,2 (10,2)	50,1 (9,5)
Całkowite obciążenie objawami	3,2 (0,8)	3,1 (0,9)	3,5 (0,6)	3,0 (0,8)	3,0 (0,8)	2,9 (0,8)	2,9 (0,9)	2,8 (0,9)
Pomiar dzienny	Dzień 0 N=34	Dzień 1 N=21	Dzień 2 N=29	Dzień 3 N=32	Dzień 4 N=28	Dzień 5 N=35	Dzień 6 N=36	
FACT-G7 HRQoL	16,1 (4,6)	16,6 (5,0)	17,1 (3,6)	16,2 (3,7)	16,0 (3,9)	17,1 (3,3)	17,9 (3,8)	

Wyniki dla początku badania ukończono w medianie 7,5 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej (zakres: 37 dni przed do 4 dni po) i medianie 12,5 dnia przed dniem 0 (zakres: 1–42 dni). Dzień 0 był dniem infuzji ide-cel. W przypadku FACT-G średnie wyniki dla HRQoL ≤ 70 , dobrego samopoczucia funkcjonalnego ≤ 14 , dobrego samopoczucia fizycznego ≤ 18 , dobrego samopoczucia emocjonalnego ≤ 15 i dobrego samopoczucia społecznego ≤ 19 wskazywały na klinicznie niską jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL). W przypadku codziennego pomiaru FACT-G7 średnie wyniki ≤ 13 wskazywały na klinicznie niską jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL). W przypadku zmęczenia, zakłóceń bólu, zaburzeń snu, depresji i lęku PROMIS średnie wyniki 55–59 były łagodne, 60–69 były umiarkowane, a ≥ 70 były ciężkie. W przypadku ogólnego bólu PROMIS wyniki 1–4 były łagodne, 5–6 były umiarkowane, a ≥ 7 były ciężkie. W przypadku fizycznej, poznawczej i społecznej funkcji PROMIS wyniki ≤ 30 były ciężkie, 31–40 były umiarkowane, a 41–45 były łagodne. W przypadku ogólnego obciążenia objawami wyniki 1–1,99 były łagodne, 2–2,99 były umiarkowane, a ≥ 3 były ciężkie.

Na początku badania uczestnicy zgłaszali średnio poważny ogólny ciężar objawów (średnia 3,2, SD: 0,8), łagodne zakłócenia bólu (średnia 55,0, SD: 10,0), łagodny ból ogólny (średnia 3,7, SD: 2,5) i łagodnie upośledzony stan sprawności (średnia 41,9, SD: 9,4).

Wykazano istotne pogorszenie w ocenie zmęczenia od wartości początkowej do 7 dnia ($p < 0,001$), zanim powróciło do początkowych wartości. Nie odnotowano żadnych istotnych lub znaczących zmian w zakresie zakłóceń bólu, zaburzeń snu, depresji lub lęku. Ogólny ból wykazał istotną, ale nieznaczącą klinicznie poprawę w dniu 30 ($p = 0,007$). Ocena stanu sprawności wykazała istotne, ale nieznaczące klinicznie pogorszenie w dniu 7 ($p < 0,001$), 14 ($p < 0,001$), 21 ($p = 0,001$) i 30 ($p = 0,001$). Funkcje poznawcze wskazywały na istotną, ale nieznaczącą klinicznie poprawę w dniu 90 ($p = 0,004$). Zmiany oceny w funkcjach społecznych nie były istotne ani klinicznie znaczące. Obciążenie objawami wykazało na istotną, ale nieznaczącą klinicznie poprawę w dniu 90 ($p = 0,004$).

Tabela 152. Klinicznie istotna poprawa, pogorszenie, utrzymanie HRQoL oraz stabilna poprawa i pogorszenie, od początku badania do 90 dnia; ide-cel; badanie RWE z USA, Oswald 2023.

Parametr	Klinicznie istotne			Stabilna poprawa		Stabilne pogorszenie	
	Pogorszenie	Utrzymanie	Poprawa	N (%)	Mediana do uzyskania [dni]	N (%)	Mediana do uzyskania [dni]
FACT-G							
Ogólny wynik HRQoL	9 (23%)	9 (23%)	21 (54%)	19 (46,3%)	NO	18 (43,9%)	NO
Dobrostan funkcjonalny	7 (18%)	9 (23%)	24 (57%)	24 (58,5%)	60	13 (31,7%)	NO
Dobrostan fizyczny	13 (33%)	15 (38%)	11 (28%)	9 (22,0%)	NO	28 (68,3%)	14
Dobrostan emocjonalny	7 (18%)	17 (43%)	16 (38%)	22 (53,7%)	60	12 (29,3%)	NO
Dobrostan społeczny	9 (23%)	25 (63%)	6 (14%)	10 (24,4%)	NO	11 (26,8%)	NO
PROMIS-29+2 Profile v2.1							
Zmęczenie	5 (13%)	19 (50%)	14 (37%)	11 (26,8%)	NO	16 (39,0%)	NO
Zaburzenia związane z bólem	4 (11%)	20 (53%)	14 (37%)	16 (39,0%)	NO	8 (19,5%)	NO
Zaburzenia snu	5 (13%)	17 (45%)	16 (42%)	14 (34,1%)	NO	10 (24,4%)	NO
Depresja	4 (11%)	26 (68%)	8 (21%)	8 (19,5%)	NO	6 (14,6%)	NO
Lęk	6 (15%)	20 (51%)	13 (33%)	14 (34,1%)	NO	7 (17,1%)	NO
Ogólny ból	4 (11%)	21 (55%)	13 (34%)	14 (34,1%)	NO	5 (12,2%)	NO
Stan sprawności	8 (21%)	27 (69%)	4 (10%)	3 (7,3%)	NO	16 (39,0%)	NO
Funkcje poznawcze	4 (11%)	19 (50%)	15 (39%)	14 (34,1%)	NO	16 (39,0%)	NO
Funkcje społeczne	5 (13%)	18 (47%)	15 (39%)	12 (29,3%)	NO	13 (31,7%)	NO
Całkowite obciążenie objawami	5 (13%)	18 (46%)	16 (41%)	17 (41,5%)	NO	8 (19,5%)	NO

Klinicznie istotna zmiana PROs

Większość pacjentów miała klinicznie istotną poprawę (zakres: 10-57%) lub utrzymanie (zakres: 23-69%) wyników PROs. Odsetek pacjentów z istotną poprawą był największy dla ogólnego wyniku HRQoL (54%) i dobrostanu fizycznego (57%). Odsetek pacjentów z istotnym pogorszeniem był największy dla dobrostanu funkcjonalnego (33%).

Czas do stabilnej zmiany PRO

Mediana czasu do stabilnego pogorszenia wyniosła 14 dni dla dobrego samopoczucia funkcjonalnego, a mediana czasu do stabilnej poprawy wyniosła 60 dni dla dobrego samopoczucia fizycznego i emocjonalnego. Mediana czasu do stabilnej zmiany nie została osiągnięta dla innych PRO (tj. <50% uczestników miało stabilną zmianę do dnia 90).

11.5 Bezpieczeństwo

Ogółem profil bezpieczeństwa terapii komórkami CAR-T ide-cel był akceptowalny. Zespół uwalniania cytokin (CRS) występował często (81-96%), ale ciężkie przypadki (≥ 3 stopnia) były rzadkie (2-8%). Często również występowała neurotoksyczność (12,5-28%), ale przypadki o nasileniu ≥ 3 stopnia były rzadkie (3-6%).

Najczęściej raportowanymi były zdarzenia hematologiczne – charakterystyczne dla tej formy leczenia. Toksyczność hematologiczna raportowana była u wszystkich lub prawie wszystkich (>90%) pacjentów, z większością pacjentów doświadczających cytopenii 3-4 stopnia. Pacjenci z niewydolnością nerek mieli wyższą częstość ciężkich cytopenii. Toksyczności hematologiczne leczone były za pomocą G-CSF (68-89%), transfuzji krwi (23-65%), stosowania agonistów TPO (13-21%) oraz wlewów IVIG (13-32,1%), a u pacjentów z ciężką i przedłużającą się neutropenią podania dużej dawki komórek macierzystych (8-14%).

Zakażenia były częste, występowały u 31% do 79% chorych. Szczególnie częste były zakażenia wirusowe. Należy zauważyć, że pacjenci po terapii ide-cel są szczególnie podatni na zakażenia ze względu na immunosupresję wywołaną chemioterapią limfodeplecyjną (Flu/Cy) i samą terapią CAR-T.

W publikacji *Gong 2024* przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa ide-cel i teklistamabu pochodzące z bazy danych FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) z okresu od pierwszego kwartału 2019 r. do drugiego kwartału 2023 r. W bazie zarejestrowano 584 pacjentów, u których stosowano ide-cel. W sumie odnotowano 2132 zgłoszenia działań niepożądanych (AEs) związanych z tym lekiem. W przypadku teklistamabu, w bazie FAERS zarejestrowano 723 pacjentów i 1363 zgłoszenia AEs. W grupie pacjentów otrzymujących ide-cel odnotowano 68 zgonów (11,6%), podczas gdy w grupie stosującej teklistamab zgłoszono 159 zgonów (22,1%). Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu wystąpiły u 7,4% pacjentów stosujących ide-cel i 11,3% pacjentów otrzymujących teklistamab. Hospitalizacja z powodu AE była konieczna u 35,6% pacjentów leczonych ide-cel i 53,5% pacjentów stosujących teklistamab. Dla większości zgłoszonych AEs częstość była liczbowo większa w przypadku teklistamabu, niż ide-cel. jedynie CRS (16,1% i 9,5%) oraz neurotoksyczności nie-ICANS (odpowiednio 10,1% i 3,8%) częstości zgłoszeń były liczbowo większe dla ide-cel niż teklistamabu.

W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny bezpieczeństwa z badań RWE.

Tabela 153. Ocena bezpieczeństwa ide-cel w badaniach RWE.

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
USA, Ferreri 2023	06.2021 do 11.2022; 6,0 mies.	N=153	▪ CRS [N=153]: 132 (86%); st. 1: 99 (65%); st. 2: 28 (18%), st. 3: 2 (1,3%), st. 4: 1 (0,7%), st. 5: 2 (1,3%), st. ≥3: 5 (3,3%) ▪ ICANS [N=144]: 31 (22%); st. 1: 14 (9,7%), st. 2: 7 (4,9%), st. 3: 6 (4,2%), st. 4: 4 (2,8%), st. 5: 0 (0%), st. ≥3: 10 (6,9%) ▪ Hematologiczna toksyczność w ciągu 30 dni po wlewie ide-cel [N=152] ▪ Neutropenia: 141 (93%), st. ≥3: 118 (78%) ▪ Niedokrwistość: 152 (100%), st. ≥3: 52 (35%) ▪ Trombocytopenia: 144 (95%), st. ≥3: 87 (57%) ▪ Leczenie cytopenii: ▪ G-CSF: 115 (77%) ▪ Mimetyk TPO: 17 (12%) ▪ Boost komórek macierzystych: 7 (4,7%) ▪ Zakażenia: 34 (39%) ▪ Użycie tocilizumabu: 108 (73%) ▪ Użycie glikokortykoidów: 44 (29%) ▪ Użycie anakinry: 7 (4,6%)
USA, Hansen 2023	01.04.2021 do 28.02.2022; 6,1/8,0 mies. ¹	N=159	▪ CRS: 82%, st. ≥2: 20%, st. ≥3: 3% ▪ Czas do max nasilenia, mediana (zakres) [IQR] [dni]: 1 (0-14) [1-2] ▪ Neurotoksyczność: 18%, st. ≥2: 11%, st. ≥3: 6% ▪ Czas do max nasilenia, mediana (zakres) [IQR] [dni]: 3 (0-15) [1-4] ▪ Długość hospitalizacji, mediana (zakres) [IQR] [dni]: 9 (5-69) [8-14] ▪ Pobyt na OIOM: 13 (8%) ▪ Użycie tocilizumabu: 113 (71%) ▪ Użycie kortykosteroidów: 42 (26%) ▪ Użycie anakinry: 8 (5%) ▪ Toksyczność hematologiczna: ▪ Neutropenia: 145 (97%), 1 st.: 31 (29%), 2 st.: 64 (55%), ≥3 st.: 122 (88%) ▪ Niedokrwistość: 144 (95%), 1 st.: 72 (60%), 2 st.: 113 (82%), ≥3 st.: 60 (51%) ▪ Trombocytopenia: 145 (95%), 1 st.: 85 (69%), 2 st.: 51 (46%), ≥3 st.: 90 (68%) ▪ Poważna toksyczność hematologiczna w 30 dni lub później: ▪ Neutropenia ≥3 st.: 70 (60%) ▪ Niedokrwistość ≥3 st.: 42 (38%) ▪ Thrombocytopenia ≥3 st.: 70 (59%) ▪ Leczenie cytopenii: ▪ G-CSF: 116 (74%) ▪ Agonista TPO: 23 (15%) ▪ Boost komórek macierzystych: 8 (5%) ▪ Zgon: PD MM: 20 (71%), z przyczyn nie związanych z nawrotem: 8 (5%) – toksyczność: 3 (11%), COVID-19: 3 (11%), limfohistiocytoza hemofagocytarna: 1 (4%), kardiomiopatia: 2 (7%), nieznana: 2
USA, Hashmi 2024	01.04.2021 do 01.05.2022; 9,9 mies.	N=211	▪ CRS: 179 (85%), st. 1-2: 173 (82%), st. ≥3: 6 (2,8%) ▪ Czas do max nasilenia (od wlewu), mediana (zakres) [IQR] [dni]: 1,0 (0,0-21,0) [1,0-2,0] ▪ Brak CRS: 32 (15%) ▪ ICANS: 39 (19%), st. 1-2: 26 (13%), st. ≥3: 13 (6,5%) ▪ Czas do max nasilenia (od wlewu), mediana (zakres) [IQR] [dni]: 3,0 (0,0-36,0) [2,0-4,0] ▪ Brak ICANS: 162 (81%) ▪ Długość hospitalizacji, mediana (zakres) [IQR] [dni]: 9,0 (5,0-69,0) [8,0-14,0] ▪ Przyjęcie na OIOM: 18 (8,5%) ▪ Użycie tocilizumabu: 146 (69%) ▪ Użycie sterydów: 57 (27%) ▪ Użycie anakinry: 9 (4%) ▪ Zakażenia: 68 (32%) ▪ Cytopenie w 30 d: ▪ Niedokrwistość: 168 (82%), ≥3 st.: 38 (18%)

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
			■ Trombocytopenia: 182 (88%), ≥ 3 st.: 92 (45%) ■ Neutropenia: 136 (66%), ≥ 3 st.: 76 (37%) Cytopenie w 90 d: ■ Niedokrwistość: 113 (63%), ≥ 3 st.: 15 (8.3%) ■ Trombocytopenia: 114 (63%), ≥ 3 st.: 41 (23%) ■ Neutropenia: 68 (38%), ≥ 3 st.: 24 (13%)
USA, <i>Khoury 2024</i>	01.04.2021 do 01.05.2022; 5,4 mies.	N=214	■ CRS ≥ 2 st.: 17,8% ■ Neurotoksyczność ≥ 2 st.: 11,3%
USA, <i>Sidana 2024</i>	01.05.2022 do 21.06.2022; 9,6 mies.	N=214	■ CRS: 82 (85%), ≥ 3 st.: 6 (3%) ■ ICANS: 41 (20%), ≥ 3 st.: 13 (6%) ■ Hospitalizacje, mediana (zakres) [dni]: 9 (5-69) ■ Pobyt na OIOM, n (%): 19 (9%) ■ Użycie tocilizumabu: 149 (70%) ■ Użycie kortykosteroidów: 61 (29%) ■ Użycie anakinry: 10 (5%) ■ Zakażenia: 69 (32%) Toksyczność hematologiczna w okresie 90 dni: <u>W dniu 7:</u> ■ Niedokrwistość ≥ 3 st.: 58 (27%) ■ Neutropenia ≥ 3 st.: 143 (70%) ■ Trombocytopenia ≥ 3 st.: 105 (49%) <u>W dniu 30:</u> ■ Niedokrwistość ≥ 3 st.: 39 (19%) ■ Neutropenia ≥ 3 st.: 76 (37%) ■ Trombocytopenia ≥ 3 st.: 94 (45%) <u>W dniu 60:</u> ■ Niedokrwistość ≥ 3 st.: 32 (19%) ■ Neutropenia ≥ 3 st.: 44 (26%) ■ Trombocytopenia ≥ 3 st.: 58 (35%) <u>W dniu 90:</u> ■ Niedokrwistość ≥ 3 st.: 16 (9%) ■ Neutropenia ≥ 3 st.: 24 (13%) ■ Trombocytopenia ≥ 3 st.: 41 (23%) Leczenie towarzyszące: ■ G-CSF: 162 (76%) ■ Agonista TPO: 35 (17%) ■ Boost komórek macierzystych: 8 (4%)
USA, <i>Zanwar 2024</i>	01.05.2021 do 30.06.2024; 18,2 mies.	N=351	■ CRS ≥ 3 st.: 2 (2%) dla EMD, 4 (1,5%) dla nie-EMD ■ CRS ≥ 2 st.: 24 (29%) dla EMD, 59 (22%) dla nie-EMD ■ ICANS ≥ 3 st.: 1 (1%) dla EMD, 13 (5%) dla nie-EMD ■ ICANS ≥ 2 st.: 8 (10%) dla EMD, 20 (8%) dla nie-EMD ■ Użycie tocilizumabu: 57 (68%) dla EMD, 187 (70%) dla nie-EMD ■ Użycie sterydów: 32 (38%) dla EMD, 83 (31%) dla nie-EMD ■ Użycie anakinry: 7 (8%) dla EMD, 15 (6%) dla nie-EMD ■ Zakażenia: 36 (43%) dla EMD, 87 (33%) dla nie-EMD ■ Pobyt na OIOM: 6 (7%) dla EMD, 17 (6%) dla nie-EMD ■ Użycie G-CSF: 61 (73%) dla EMD, 209 (78%) dla nie-EMD ■ Użycie agonisty receptora TPO: 13 (15%) dla EMD, 36 (13%) dla nie-EMD ■ Boost komórek macierzystych: 12 (14%) dla EMD, 11 (4%) dla nie-EMD ■ Mediana ANC w 30 dniu (zakres): 1,6 (0,9-2,6) dla EMD, 1,5 (0,9-3,1) dla nie-EMD ■ Neutropenia w 30 d: 69% dla EMD, 67% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: odpowiednio 34% i 33% ■ Stężenie hemoglobiny w 30 d, mediana (IQR): 8,9 (7,9-10,4) dla EMD, 9,8 (8,2; 10,2) dla nie-EMD ■ Niedokrwistość w 30 d: 92% dla EMD, 86% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: odpowiednio 26% i 19%

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
			▪ Liczba płytek krwi w 30 d, mediana (IQR): 59 (23-127) dla EMD, 64 (26-118) dla nie-EMD ▪ Trombocytopenia w 30 d: 91% dla EMD, 87% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: odpowiednio 54% i 43% ▪ Liczba ANC w 90 d, mediana (IQR): 1,9 (1,2-3,8) dla EMD, 2,5 (1,6-3,9) dla nie-EMD ▪ Neutropenia w 90 d: 51% dla EMD, 39% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: 21% i 9% ▪ Stężenie hemoglobiny w 90 d, mediana (IQR): 9,8 (8,6-11,2) dla EMD, 10,9 (9,5-12,3) dla nie-EMD ▪ Niedokrwistość w 90 d: 83% dla EMD, 68% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: 9% i 8% ▪ Liczba płytek krwi w 90 d, mediana (IQR): 107 (46-204) dla EMD, 131 (64-182) dla nie-EMD ▪ Trombocytopenia w 90 d: 74% dla EMD, 62% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: 30% i 19%
USA, Dima 2024	do 15.05.2023; 10 mies.	N=69	▪ Czas trwania hospitalizacji, mediana (IQR) [dni]: 9 (7-14) ▪ Pobyt na OIOMie, n (%): 7 (10%) ▪ CRS: 56 (81%), ≥ 3 st.: 3 (4%) ▪ ICANS: 19 (28%), ≥ 3 st.: 2 (3%) ▪ użycie tocilizumabu: 50 (72%) ▪ użycie sterydów: 18 (26%) ▪ Zakażenia: 40 (58%), ≥ 3 st. (poważne): 21 (30%), w okresie ≤ 8 tyg. po wlewie ide-cel: 29 (42%) Cytopenie ▪ Neutropenia: 65 (94%); ≥ 3 st.: 60 (87%), utrzymująca się neutropenia ≥ 3 st.: 32 (46%), niedokrwistość: 51%, ▪ Trombocytopenia: 63 (91%); ≥ 3 st.: 45 (65%), utrzymująca się trombocytopenia ≥ 3 st.: 39 (57%) ▪ Niedokrwistość: 65 (94%); ≥ 3 st.: 35 (51%)
USA, Kalariya 2024	12.05.2021 do 31.08.2022; 14,2 mies.	N=156	▪ CRS: 132 (84,6%); ≥ 3 st.: (1,9%) ▪ Czas do max nasilenia, mediana (zakres) [dni]: 1 (0-21) ▪ ICANS: 30 (23,8%); ≥ 3 st.: 7 (4,5%) ▪ Czas do max nasilenia, mediana (zakres) [dni]: 2 (0-24) ▪ Neutropenia ≥ 3 st., 30 d [N=154]: 48 (31,4%), 60 d [N=117]: 28 (23,9%), 90 d [N=130]: 13 (10,0%) ▪ Niedokrwistość ≥ 3 st., 30 d [N=154]: 29 (18,8%), 60 d [N=118]: 18 (15,3%), 90 d [N=131]: 13 (9,9%) ▪ Trombocytopenia ≥ 3 st., 30 d [N=154]: 44 (28,6%), 60 d [N=118]: 42 (35,6%), 90 d [N=131]: 31 (23,7%) ▪ G-CSF, 1-30 d [N=156]: 115 (73,7%), 31-60 d [N=153]: 57 (37,3%), 61-90 d [N=149]: 23 (15,4%) ▪ Transfuzja krwi, 1-30 d [N=156]: 72 (46,2%), 31-60 d [N=153]: 32 (20,9%), 61-90 d [N=149]: 18 (12,1%) ▪ Transfuzja płytek krwi, 1-30 d [N=156]: 58 (37,2%), 31-60 d [N=153]: 33 (21,6%), 61-90 d [N=149]: 13 (8,7%) ▪ Wlew IVIG: 50 (32,1%) ▪ Hospitalizacje, liczba dni, mediana (zakres): 9 (5-69) ▪ Pobyt na OIOMie, n (%): 9 (5,8%)
USA, Akhtar 2024a	05.2021 do 06.2023; 11,6 mies.	N=821	Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, wiek ≥ 70 lat (N=251) vs < 70 lat (N=570) ▪ CRS: 197 (78,5%) vs 460 (80,7%), p=0,46 ▪ CRS ≥ 3 st.: 8 (3,2%) vs 16 (2,8%), p=0,87 ▪ ICANS: 93 (37,1%) vs 138 (24,2%), p<0,01 ▪ ICANS ≥ 3 st.: 14 (5,6%) vs 25 (4,4%), p=0,69 ▪ Klinicznie istotne zakażenia: 112 (44,6%) vs 255 (44,7%), p=0,98 Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, pacj. słabi (N=343) vs nie-słabi (N=423) ▪ CRS: 276 (80,5%) vs 337 (79,7%) ▪ CRS ≥ 3 st.: 14 (4,1%) vs 9 (2,1%) ▪ ICANS: 127 (37,0%) vs 91 (21,5%) ▪ ICANS ≥ 3 st.: 21 (6,1%) vs 17 (4,0%) ▪ Klinicznie istotne zakażenia: 170 (49,6%) vs 173 (40,9%)

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
			▪ Zgony: 57 vs 170 - Przyczyny zgonów: ▪ PD: 37 (64,9%) vs 135 (79,4%) ▪ Zakażenia: 8 (14,2%) vs 10 (5,9%) ▪ Niewydolność narządów: 4 (7,1%) vs 9 (5,4%) ▪ Zespół uwalniania cytokin: 1 (1,8%) vs 3 (1,8%) ▪ Zespół neurotoksyczności efektorowej komórek odpornościowych: 0 vs 1 (0,6%) ▪ Inne: 7 (12,3%) vs 12 (7,1%)
USA, Lee 2023	05.2021 do 10.2022; 6,09 mies.	N=78	▪ Zdarzenia sercowe: 11 (14,1%), w tym 4 (5,1%) z CTRCD (zaburzenia serca związana z terapią nowotworową), 8 (10,3%) z migotaniem/trzepotaniem przedsionków, 3 (3,8%) z NSVT (nieutralizowanym częstoskurczem komorowym) ▪ 1 zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ▪ Arytmia przedsionkowa: 8; spośród nich 7 nie miało historii arytmii przedsionkowej; a u jednego pacjenta z historią istniejącej wcześniej arytmii przedsionkowej rozwinął się NSVT i niewydolność serca ▪ Ostry zespół wieńcowy: 0 ▪ Wszystkie zdarzenia wystąpiły w okresie od 0 do 13 dni po infuzji CAR-T, ze medianą 2 dni po CRS max stopnia.
USA, Karschnia 2023	terapia CAR-T anty-BCMA w latach 2016-2023; 12 mies. po wlewie idecel	N=36	▪ ICANS: 14 (45,2%), objawy były głównie łagodne i przemijające; ▪ ICANS st. 1: n=14 ▪ ICANS st. 2: n=4 ▪ ICANS st. 3: n=3 ▪ ICANS st. 4: n=1 ▪ Brak ICANS: 22 (48,9%) ▪ do klinicznych objawów ICANS należały głównie encefalopatia różnego stopnia, często obserwowano także nieprawidłowości w EEG ▪ objawy przypominające parkinsonizm: n=1 ▪ nie zaobserwowano zdarzeń neuropatii ▪ zgon w 90 dniu po podaniu: n=1
USA, Logue 2022	01.05.2021 do 30.12.2021; 100 dni (~3,3 mies.)	N=52	▪ CRS: 85%; st. 1: 35 (67%); 2 st.: 6 (12%), 3 st.: 1 (2%), 4 st.: 1 (2%), ≥3 st.: 3 (6%), 5 st. (zgon): 1 (2%) ▪ Brak CRS: 8 (15%) ▪ Mediana czasu do wyst. (zakres) [dni]: 1 (0-13) ▪ Mediana czasu do max nasilenia (zakres) [dni]: 1 (0-13) ▪ Czas trwania, mediana (zakres) [dni]: 3 (0-10) ▪ ICANS: 19%; 1 st.: 4 (8%), 2 st.: 2 (4%), 3 st.: 3 (6%), 4 st.: 1 (2%) ≥3 st.: 8%, 5 st. (zgon): 0 ▪ Brak ICANS: 42 (81%) ▪ Mediana czasu do wyst. (zakres) [dni]: 2,5 (0-8) ▪ Mediana czasu do max nasilenia (zakres) [dni]: 3,5 (0-15) ▪ Czas trwania, mediana (zakres) [dni]: 1,5 (1-27) ▪ 1 pacjent zmarł w 73. dniu z powodu progresującego, wstępującego osłabienia o późnym początku bez objawów szpiczaka ▪ Użycie tocilizumabu: 44 (85%) ▪ Użycie sterydów: 18 (35%) ▪ Użycie anakinry: 1 (2%) ▪ Cytopenie były powszechne na początku badania: u 92% pacjentów występowały cytopenie dowolnego stopnia zarówno podczas aferezy, jak i w dniu -5, cytopenie stopnia ≥3 były częściej obserwowane po LD, u 94% pacjentów występowały cytopenie dowolnego stopnia ≥3 w dniu 7. Parametry hematologiczne ogólnie poprawiały się z czasem, ale cytopenie dowolnego stopnia ≥3 były nadal obecne u 65% pacjentów w dniu 30 i 40% pacjentów w dniu 90. W dniu 30 51% pacjentów miało trombocytopenię stopnia ≥3, a 39% miało neutropenię stopnia ≥3. W 90. dniu u 28% pacjentów nadal występowała trombocytopenia ≥3 stopnia, a u 11% pacjentów neutropenia ≥3 stopnia.

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
			▪ Leczenie towarzyszące: transfuzje, G-CSF, agonisty TPO i IVIG podawane według uznania lekarza prowadzącego w celu wsparcia pacjentów w ich cytopenii i hipogammaglobulinemii. ▪ G-CSF: 88%, zaczynając od mediany 9 dni (zakres 1–93 dni) i kontynuując do mediany 29 dni (zakres 6–100 dni) po infuzji. W 100. dniu, kiedy dane zostały ocenzone, 6/47 pacjentów (13%) nadal stosowało G-CSF. Z powodu utrzymującej się neutropenii pomimo G-CSF, 4 pacjentów (8%) otrzymało dawki wspomagające komórki macierzyste układu krwiotwórczego CD34+, podawane w medianie 54 dni z medianą dawki komórek wynoszącą 3,12 miliona komórek/kg. U 41 pacjentów, u których ANC spadło poniżej 500 komórek/μl po podaniu ide-cel i u których nastąpiła poprawa przed 100. dniem przy braku zgonu lub progresji, mediana czasu do trwałej poprawy neutrofilii bez wsparcia G-CSF wyniosła 30 dni (zakres 7–94 dni). Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów (3/4), którzy otrzymali dawki uzupełniające komórek macierzystych, odzyskało liczbę neutrofilii przed 100. dniem, przy czym mediana czasu do poprawy neutrofilii wyniosła 10 dni po infuzji komórek macierzystych CD34+ (zakres 10–14 dni). ▪ Transfuzja: 65% w ciągu pierwszych 100 dni po podaniu ide-cel: 52% transfuzja pRBCs, 29% płytki krwi w ciągu 7 dni od infuzji komórek CAR-T; 46% pRBCs i 42% płytek krwi po upływie 7 dni. ▪ Żaden pacjent nie otrzymał ESA. ▪ Agonista TPO: 21% (11/52), zaczynając od mediany 35 dni (zakres 23–63 dni). Z nich, 82% (9/11), czyli 19% wszystkich pacjentów (9/47), pozostało z trombocytopenią i kontynuowało przyjmowanie agonistów TPO w dniu 100. ▪ IVIG: 13% (7/52), zaczynając od mediany 39 dni (zakres 25–99 dni) i kontynuując u 11% wszystkich pacjentów (5/47) w dniu 100 po infuzji. ▪ Zakażenia: w ciągu 100 dni po infuzji ide-cel odnotowano 46 zakażeń u 28/52 pacjentów (54%). ▪ Ciężkie zakażenia: 14 i wystąpiło u 12/52 pacjentów (23%). Żaden pacjent nie zmarł z powodu zakażenia w ciągu pierwszych 100 dni po podaniu ide-cel. ▪ Wcześniejsze infekcje w pierwszych 30 dniach po podaniu ide-cel były zazwyczaj bakteryjne (68%), a 50% uznano za ciężkie. Spośród nich głównie: nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>Clostridioides difficile</i> oraz infekcje skóry lub tkanek miękkich. ▪ Późniejsze infekcje między 31. a 100. dniem w 50% były bakteryjne, najczęściej zapalenie zatok, a w 42% wirusowe, najczęściej choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19, SARS-CoV2). Tylko 13% późniejszych infekcji było ciężkich. ▪ Infekcje były ogólnie równomiernie rozłożone między 2 okresami, z 22 infekcjami w pierwszych 30 dniach i 24 infekcjami między 31. a 100. dniem.
USA, Wesson 2024	05.2021 do 04.2023; wczesny FU 29 dni po wlewie, i 3 mies. po wlewie	N=90	▪ CRS: 71 (79%) ▪ Czas do wyst., mediana (IQR) [dni]: 1 (1-2) ▪ Czas trwania, mediana (IQR) [dni]: 1 (0-3) ▪ Rozwój pomiędzy dniami 15-30: 0 ▪ CRS ≥ 3 stopnia: 3 (3%) ▪ Czas do wyst., mediana (IQR) [dni]: 1 (1-2) ▪ ICANS: 24 (27%) ▪ Czas do wyst., mediana (IQR) [dni]: 2 (1-3) ▪ Czas trwania, mediana (IQR) [dni]: 1 (0-5) ▪ Rozwój pomiędzy dniami 15-30: 3 (3%) ▪ CRS ≥ 3 stopnia: 2 (3%) ▪ Czas do wyst., mediana (IQR) [dni]: 2 (1-3) ▪ Użycie tocilizumabu, ≥ 1 dawka: 60 (67%) ▪ Liczba użytych dawek, mediana (IQR): 1 (1-3) ▪ Użycie sterydów, ≥ 1 dawka: 22 (24%) Cytopenie: ▪ Niedokrwistość ≥ 3 stopnia D14: 13 (14%) ▪ Trombocytopenia ≥ 3 stopnia D14: 31 (34%) ▪ Neutropenia ≥ 3 stopnia D14: 54 (60%) ▪ Niedokrwistość ≥ 3 stopnia D30: 19 (21%) ▪ Trombocytopenia ≥ 3 stopnia D30: 44 (49%)

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
			- Neutropenia ≥ 3 stopnia D30: 38 (43%) - Leczenie towarzyszące: - Transfuzja RBC: 21 (23%) - Transfuzja płytek krwi: 22 (24%) - GCSF pomiędzy D15-30: 36 (40%) Zakażenia: - Bakteryjne: Clostridioides difficile [6], bakteryjne zapalenie zatok [2], zakażenie krwio-biegu MRSA [4], VRE [2], Pseudomonas [2], ESBL Klebsiella [1] - Bakteryjne zakażenie dróg moczowych Enterococcus [1], Enterobacter [0], Escherichia coli [1] - Wirusowe: zakażenie górnych dróg oddechowych Rynowirus [6], paragrypa [1], CO-VID-19 [1], Koronawirus inny niż COVID [2], Wirus BK [1] - Grzybicze: 0
USA, Oswald 2023	05.2021 do 08.2022; 90 dni po wlewie idecel	N=42	Hospitalizacje - Mediana pobytu w szpitalu (zakres) [dni]: 8 (6–68) - Mediana pobytu na oddziale intensywnej terapii (n = 4) (zakres) [dni]: 6 (4–10) CRS: 34 (81), st. 1: 29 (69), st. 2: 5 (12), brak st. 3 i 4 - Mediana czasu do maksymalnego nasilenia, dni (zakres) 1 (0–13) Mediana czasu trwania, dni (zakres) 2,5 (1–6) Neurotoksyczność: 4 (10%), st. 1: 2 (5%), st. 2: 0, st. 3: 1 (2%), st. 4: 1 (2%) - Mediana czasu do maksymalnego nasilenia (zakres) [dni]: 3 (1–5) - Mediana czasu trwania (zakres) [dni]: 1,5 (1–6) - Leczenie CRS i neurotoksyczności: Tocilizumab: 34 (81%), Kortykosteroidy: 14 (33%), Anakinra: 1 (2%) Max stężenie ferrytyny, mediana (zakres) [ng/ml]: 816 (61–39 188) Max stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/dl]: 5,8 (0,6–32,8) - Jakiegolwiek zakażenia: 17 (41%) Hematologiczne AEs: 100%, - Neutropenia: 41 (100%), st. 1: 2 (5%), st. 2: 6 (15%), st. ≥ 3: 33 (81%); - Niedokrwistość: 41 (100%), st. 1: 6 (14%), st. 2: 18 (43%), st. ≥ 3: 17 (41%); - Trombocytopenia: 40 (98%), st. 1: 12 (29%), st. 2: 7 (17%), st. ≥ 3: 21 (51%) - Leczenie hematologicznych AEs: Czynniki stymulujące kolonie granulocytów: 34 (81%), Agonista trombopoetyny: 1 (2%)
Niemcy, Fischer 2024	mediana: 178 dni (~5,8 mies.)	N=27	CRS st. 1-2, z koniecznością użycia tocilizumabu: 7 (25,9%) - brak CRS: 5 (18,5%) - CRS bez użycia tocilizumabu: 15 (55,5%) Neurotoksyczność: 0
Niemcy, Kirchberg 2024	06.2022 do 02.2023	N=27	CRS: 22 (81%) - Podanie tocilizumabu: 10/22 (45%) ICANS: 0 GvHD (u pacj. z wcześniejszym allo-HSCT): 0
Niemcy, Richardson 2025	bd.; 200 dni po wlewie CAR-T	N=42	CRS: 1 st.: 27 (64,3%), 2 st.: 8 (19,0%), 3 st.: 5 (11,9%) - Brak CRS: 2 (4,8%) ICANS: 1 st.: 7 (16,7%), 2 st.: 0 (0%) - Brak ICANS: 35 (83,3%) - Użycie tocilizumabu: 38 (90,5%) - Użycie deksametazonu: 20 (25,0%) Zakażenia: 28 (66,7%) - Stopień zakażenia: - Ambulatoryjny: 10 (35,7%) - Szpitalny: 11 (39,3%) - OIOM: 1 (3,6%) - Zgon: 1 (3,6%) - Rodzaj zakażenia: - Bakteryjne: 10 (39,3%); po 2 (7,1%) <i>Klebsiella pneumoniae</i> i <i>Staphylococcus epidermidis</i>, po 1 (3,6%) <i>Escherichia coli</i>, <i>Enterococcus spp.</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Ruminococcus gnavus</i>, <i>Staphylococcus hominis</i>

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
			– Wirusowe: 17 (60,7%); CMV 1 (3,6%), HSV 1 (3,6%), grypa A 3 (10,7%), norowirus 1 (3,6%), paragrypa 3 (10,7%), rinowirus 2 (7,1%), RSV 1 (3,6%), SARS-CoV-2 5 (17,9%) – Grzybicze: 2 (7,1%); po 1 (3,6%) <i>Aspergillus spp.</i> i <i>Candida albicans</i> - Rodzaj patogenu: – Bakterie gram-ujemne: 6 (21,4%) – Bakterie gram-dodatnie: 5 (17,9%) – Wirus układu oddechowego: 14 (50,0%) – Herpeswirus: 2 (7,1%) – Inne wirusy: 1 (3,6%) – Grzyb pleśniowy: 1 (3,6%) – Grzyb drożdżowy: 1 (3,6%) – Niezidentyfikowany patogen: 1 (3,6%) - Rodzaj zakażenia – zakażenie krwiobieg: 3 (10,7%) – zapalenie uchyłków: 1 (3,6%) – zapalenie jelit: 1 (3,6%) – zapalenie ucha: 1 (3,6%) – reaktywacja wirusa: 1 (3,6%) – zakażenie dróg oddechowych: 15 (53,6%) – pleśniawki jamy ustnej: 1 (3,6%) – zapalenie jamy ustnej: 1 (3,6%) – zakażenie dróg moczowych: 4 (14,3%) ▪ Czas od wlewu do pierwszego zakażenia [dni]: średnia 50,4 (SD: 55,0), mediana 33,5 (zakres 1,00-200) ▪ Czas pierwszego zakażenia – Wczesny (do 30 dni): 15 (53,6%) – Późny (po 30 dniach): 15 (53,6%) ▪ Czas trwania pierwszej infekcji [dni]: średnia 14,1 (SD: 16,6), mediana 9,50 (zakres: 3,00-92,0) ▪ Neutropenia podczas pierwszej infekcji: Nie 13 (46,4%), Tak 17 (60,7%), Aplazja 0 (0%) ▪ Hospitalizacja z powodu infekcji: 8 (28,6%), OIOM: 1 (3,6%) ▪ Więcej niż 1 epizod infekcji: 3 (10,7%)
Niemcy/USA, <i>Frenking</i> 2024	do 05.2023; DCO 25.09.2023; 9,6 mies.	N=129	▪ CRS: 109 (84%); st. 1: 67 (52%), st. 2: 41 (32%), st. 3: 1 (1%) ▪ Brak CRS: 20 (16%) ▪ ICANS: 11 (9%); st. 1: 4 (3%), st. 2: 3 (2%), st. 3: 3 (2%), st. 4: 1 (1%) ▪ Brak ICANS: 118 (91%) ▪ Użycie tocilizumabu: 66 (51%) ▪ Użycie deksametazonu: 57 (44%) ▪ Późny ICAHT: 64 (60%); st. 1: 22 (21%), st. 2: 20 (19%), st. 3: 16 (15%), st. 4: 6 (6%), poważny (st. ≥3): 22 (21%) ▪ Brak ICAHT: 43 (40%) ▪ Fenotyp odtwarzania neutrofilii: szybki: 52 (49%), przerywany: 47 (44%), aplastyczny: 8 (7%) ▪ Transfuzja RBC: ≤30 dnia: 30 (31%), n=96; >30 dnia: 7 (8%), n=92; ▪ Transfuzja płytek krwi: ≤30 dnia: 16 (17%), n=96; >30 dnia: 8 (9%), n=92 ▪ G-CSF: ≤30 dnia: 47 (49%), n=96; >30 dnia: 21 (23%), n=92; jako profilaktyka: 52 (40%) ▪ Agonista TPO (receptor poetyny): ≤30 dnia: 6 (5%); >30 dnia: 5 (4%), n=122; Autologiczny SC boost: 2 (2%) ▪ Poważne infekcje o późnym rozwoju: 15 (13%); brak: 101 (87%) ▪ Podanie IVIG: 34 (26%) ▪ Parkinsonizm związany z CAR-T: 1 (1%) <u>Przyczyna zgonu:</u> ▪ Zależna od MM: 23 (77%); związana z PD MM: 19 (63%), związany z terapią: 4 (13%) ▪ Niezależna od MM: 0 (0%) ▪ Niemożliwa do przypisania: 1 (3%) ▪ Nieznana: 6 (20%)

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
			- Śmiertelność niezwiązana z nawrotem: 3 (10%) [w wyniku poważnego zakażenia]; inne: 25 (83%). Nieznany: 2 (7%) Niedokrwistość: 113/128 (88%); st. 1-2: 107/128 (84%), st. 3-4: 6/128 (5%) - Dni 0-30: 129/129 (100%); st. 1-2: 76/129 (59%), st. 3-4: 53/129 (41%) - Dni 31-90: 102/109 (94%); st. 1-2: 87/109 (80%). St. 3-4: 15/109 (14%) Neutropenia: 35/126 (28%); st. 1-2: 28/126 (22%), st. 3-4: 7/126 (6%) - Dni 0-30: 120/128 (94%); st. 1-2: 20/128 (16%), st. 3-4: 100/128 (78%) - Dni 31-90: 76/107 (71%); st. 1-2: 34/107 (32%), st. 3-4: 42/107 (39%) Trombocytopenia: 55/129 (43%); st. 1-2: 47/129 (36%), st. 3-4: 8/129 (6%) - Dni 0-30: 126/129 (98%), st. 1-2: 61/129 (47%), st. 3-4: 65/129 (50%) - Dni 31-90: 83/109 (76%), st. 1-2: 46/109 (42%), st. 3-4: 37/109 (34%)
Ameryka Płn./Europa, Gagelmann 2024	bd.; 10,7 mies. dla całej włączono-nej kohorty	N=171	CRS: st. 1: 83 (49%), st. 2: 51 (30%), st. 3: 4 (2%), st. 4: 2 (1%) - Brak CRS: 31 (18%) - Czas do wyst. CRS [dni]: mediana 1 (zakres: 0-12) (95% CI: 1; 2) ICANS: st. 1: 27 (16%), st. 2: 6 (4%), st. 3: 3 (2%), st. 4: 1 (<1%) - Brak ICANS: 134 (78%) - Czas do wyst. ICANS [dni]: mediana 2 (zakres: 0-52) (95% CI: 1; 7)
Francja, Caillot 2024	08.2021 do 04.2023; 15,2 mies. [12 mies. po wlewie]	N=24	CRS: 23 (96%), st. 1-2: 22 (92%), st. 3-4: 1 (4%) - mediana czasu do wyst. [dni]: 0,5 (zakres: 0-2) - mediana czasu trwania [dni]: 3 (zakres: 2-7) ICANS: 3 (12,5%), st. 1-2: 2 (8%), st. 3-4: 1 (4%) - mediana czasu do wyst. [dni]: 6 (zakres: 3-7) - mediana czasu trwania [dni]: 7 (zakres: 2-9) - użycie tocilizumabu: 14 (58%) - użycie deksametazonu: 10 (42%) - użycie anakinry: 3 (12,5%) - hospitalizacja po wlewie ide-cel, mediana (zakres) [dni]: 15 (10-35) neutropenia st. 4 przed 30 dniem po wlewie ide-cel: 14 (58%) - mediana czasu trwania [dni]: 3,5 (1-19) neutropenia st. 4 po 30 dni po wlewie ide-cel: 1 (4%) trombocytopenia st. 4 po 30 dni po wlewie ide-cel: 7 (29%) - mediana czasu trwania [dni]: 29 (1-180) - zastępcza hipogammaglobulinemia: 21 (88%) Zakażenia bakteryjne (wszystkie stopnia 3 i wszystkie w pierwszym miesiącu po ide-cel): 5 (21%) - Zakażenie <i>Staphylococcus</i> związane z cewnikiem: 4 (17%) - Zapalenie okrężnicy <i>P. aeruginosa</i>: 1 (4%) Zakażenia grzybicze (wszystkie stopnia 3): 3 (12,5%) - Aspergiloza płucna (w 12. i 15. miesiącu): 2 (8,5%) - Mukormykoza skórna (w 1. miesiącu): 1 (4%) Zakażenia wirusowe (wszystkie stopnia ≤2): 19 (79%) - Zapalenie pęcherza moczowego wywołane wirusem BK (5/7 w 1. miesiącu): 7 (29%) - Zakażenia COVID-19 (5/6 po 3 miesiącach): 6 (25%) - Wirusemia CMV (wszystkie w pierwszym miesiącu): 4 (17%) - Grypa sezonowa: 2 (8%)
Francja, Ferment 2024 [FENIX]	01.04.2021 do 01.05.2022; 12,2 mies.	N=159	Wczesna toksyczność (dni 1-10) CRS: 143 (90%) - CRS w ciągu 2 pierwszych dni: 132 (83%) - CRS st. ≥3: 3 (2%) - Czas pomiędzy reiniekcją a CRS, mediana [dni]: 0 [IQR: 0-1] (zakres: 0-16) Neurotoksyczność: 20 (13%) - Neurotoksyczność st. ≥3: 6 (4%) - Czas pomiędzy reiniekcją a neurotoksycznością, mediana [dni]: 1,4 [IQR: 1-4] (zakres: 0-7) - Użycie tocilizumabu: 97 (61%) - Użycie kortykosteroidów: 37 (23%) Zakażenia w ciągu pierwszych 6 mies.: 54 (34%)

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa
Szwajcaria, Sanoyan 2023	06.2022 do 10.2022; 5,7 mies.	N=16	▪ Zakażenia st. ≥ 3: 42 (26%) Toksyczność hematologiczna ▪ Niedokrwistość st. ≥ 3: – M1 (N = 158): 21 (13%) – M3 (N = 154): 11 (7%) – M6 (N = 151): 6 (4%) – M12 (N = 119): 1 (1%) – M18 (N = 56): 0 (0%) ▪ Trombocytopenia st. ≥ 3: – M1 (N = 158): 56 (35%) – M3 (N = 154): 32 (21%) – M6 (N = 151): 16 (11%) – M12 (N = 119): 6 (5%) – M18 (N = 56): 5 (9%) ▪ Neutropenia st. ≥ 3: – M1 (N = 158): 93 (59%) – M3 (N = 154): 38 (25%) – M6 (N = 151): 13 (9%) – M12 (N = 119): 8 (7%) – M18 (N = 56): 3 (5%) - Czynniki wzrostu/transfuzja ▪ Transfuzja koncentratów krwinek czerwonych: 37 (23%) ▪ Transfuzja koncentratów płytek krwi: 40 (25%) ▪ Wstrzyknięcie rekombinowanej erytropoetyny: 33 (21%) ▪ Wstrzyknięcie czynnika stymulującego kolonie granulocytów: 89 (56%)
			▪ CRS: 15 (94%); 1 st.: 88%, 2 st.: 6%, brak 3-4 st. ▪ mediana czasu do wyst. CRS: 0 dni (zakres: 0-2) ▪ podanie ≥ 1 dawki tocilizumabu: 15 (94%), konieczność dodania deksametazonu: 2 (13%) ▪ ICANS: 1 (6%), konieczność podania siltuksymabu ▪ wyst. ICANS: 8 dni po wlewie ide-cel ▪ hematologiczne AEs: 100% ▪ niedokrwistość: 16 (100%), 1 st.: 6%, 2 st.: 31%, 3 st.: 88% ▪ neutropenia: 16 (100%), 3 st.: 31%, 4 st.: 69% ▪ trombocytopenia: 15 (94%), 2 st.: 19%, 3 st.: 19%, 4 st.: 56% ▪ gorączka neutropeniczna: 11 (69%) ▪ mediana czasu do wyst. hematologicznych AEs: w dniu -5 przed podaniem ide-cel dla niedokrwistości (wyst. w trakcie chemioterapii limfodeplecyjnej), w dniu -1 dla neutropenii i w dniu 0 dla trombocytopenii ▪ mediana czasu trwania: niedokrwistości 35 dni (zakres: 10-177), neutropenii 18 dni (zakres: 2-176), trombocytopenii 60 dni (zakres: 14-184) ▪ długotrwała toksyczność hematologiczna z niedokrwistością, neutropenią i (lub) trombocytopenią ≥ 3 stopnia, utrzymująca się przez 3 miesiące po wlewie ide-cel: 4/16 (25%) ▪ u 1 z 6 pacj. wyst. ciężka dwufazowa pancytopenia, z późnym szczytem wykrytym 36 dnia po infuzji ide-cel i trwającym nadal po 11 tygodniach obserwacji; badanie BM wykazało sCR i aplastyczne BM; w momencie tworzenia publikacji pacjent nadal otrzymywał regularne transfuzje, czynniki stymulujące kolonie granulocytów, a także suplementację witaminą B12 i kwasem foliowym ▪ zakażenia z identyfikacją zarazka: 5 (31%) ▪ inne częste toksyczności niehematologiczne: podwyższona aktywność ALT (38%: 19% stopnia 1, 13% stopnia 2, 6% stopnia 3, brak stopnia 4), podwyższona aktywność AST (38%: 31% stopnia 1, 6% stopnia 3, brak stopnia 2/4), ▪ zapalenie okrężnicy: 1 (6%, stopnia 3), ▪ rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC): 1 (6%, stopnia 3), ▪ hepatotoksyczność, zapalenie okrężnicy i DIC ustąpiły do wartości wyjściowych. U jednego pacjenta wystąpiło

Badanie, Publikacja	Rekrutacja, mediana FU	N	Wyniki oceny bezpieczeństwa		
FAERS, Gong 2024	pierwszy kwartał 2019 do drugi kwartał 2023	ide-cel: N=584 tekli- sta- mab: N= 723	■ wieloczynnikowe pogorszenie stanu fizycznego pomimo potwierdzonej sCR we wcześniejszej biopsji BM i braku powikłań infekcyjnych: 1 (6%); na życzenie pacjenta przerwano leczenie wspomagające, a pacjent zmarł 10 tygodni po podaniu ide-cel		
				ide-cel	teklistamab
			Liczba pacjentów	584	723
			Liczba zgłoszonych AEs	2132	1363
			Zgon	68 (11,6%)	159 (22,1%)
			Zagrozenie życia*	43 (7,4%)	81 (11,3%)
			Hospitalizacja	208 (35,6%)	385 (53,5%)
			CRS	344 (16,1%)	130 (9,5%)
			ICANS	80 (3,8%)	34 (2,5%)
			Neurotoksyczność nie-ICANS	215 (10,1%)	52 (3,8%)
			Zapalenie płuc	4 (0,2%)	63 (4,6%)
			Sepsa	15 (0,7%)	46 (3,4%)
			Zakażenie COVID-19	4 (0,2%)	69 (5,0%)
			Zakażenie	4 (0,2%)	19 (1,4%)
			ROR dla CRS	1,8 (95% CI: 1,5; 2,16)	0,63 (95% CI: 0,51; 0,78)
			ROR dla ICANS	1,38 (95% CI: 0,99; 1,93)	0,69 (95% CI: 0,47; 1,02)
			ROR dla non-ICANS neurotoksyczności	2,19 (95% CI: 1,73; 2,77)	0,4 (95% CI: 0,3; 0,54)
			ROR dla non-ICANS zakażeń	0,13 (95% CI: 0,1; 0,17)	4,38 (95% CI: 3,61; 5,31)
			OR dla NMR	0,53 (95% CI: 0,4; 0,71)	1,72 (95% CI: 1,35; 2,2)
			* Zdarzenie zagrażające życiu definiuje się jako jakiekolwiek niepożądane działanie leku, które, zdaniem osoby zgłaszającej, naraża pacjenta na bezpośrednie ryzyko śmierci z powodu niepożądanego działania leku w momencie jego wystąpienia, tj. nie obejmuje to niepożądanego działania leku, które, gdyby wystąpiło w poważniejszej formie, mogłoby spowodować śmierć.		
			ROR – iloraz szans zgłoszonych zdarzeń (<i>Reporting Odds Ratio</i>) zdefiniowano jako prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na konkretny lek podzielone przez prawdopodobieństwo wystąpienia tej reakcji na wszystkie inne leki.		
			NMR – Śmiertelność bez nawrotu choroby (<i>non-relapse mortality</i>) obliczono, wykluczając progresję choroby z przypadków śmiertelnych.		
			OR – iloraz szans dla śmiertelności zdefiniowano jako prawdopodobieństwo zgłoszeń śmiertelnych na dany lek podzielone przez prawdopodobieństwo zgłoszeń śmiertelnych na inne leki.		

12 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Abecma z dnia 22.11.2024 roku (*ChPL Abecma 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w tym punkcie uwzględniają narażenie na działanie produktu Abecma w ramach badań KarMMa, CRB-401 i KarMMa-3, w których produkt Abecma został podany 409 pacjentom z nawrotową i oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego. W badaniach KarMMa (N = 128) i CRB-401 (N = 56) mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej (od podania infuzji produktu Abecma do daty odcięcia danych) wynosiła 20,8 miesiąca. W badaniu KarMMa-3 (N = 225) mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 29,3 miesiąca.

Najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi były: CRS (84,6%), neutropenia (80,0%), niedokrwistość (63,6%), trombocytopenia (55,0%), zakażenia nieswoistymi patogenami (43,8%), hipofosfatemia (33,3%), biegunka (33,0%), leukopenia (32,8%), hipokaliemia (32,0%), zmęczenie (29,8%), nudności (28,1%), limfopenia (26,9%), gorączka (24,7%), zakażenia wirusowe (23,2%), ból głowy (22,5%), hipokalcemia (22,0%), hipomagnezemia (21,3%) i bóle stawów (20,0%); innymi częstymi działaniami niepożądanymi, które występowały z mniejszą częstością i zostały uznane za klinicznie istotne były: niedociśnienie tętnicze (18,6%), zakażenia górnych dróg oddechowych (15,6%), hipogammaglobulinemia (13,7%), gorączka neutropeniczna (11,2%), zapalenie płuc (11,0%), drżenie (5,6%), senność (5,6%), encefalopatia (3,4%), omdlenia (3,2%) i afazja (2,9%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 57,2% pacjentów. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były: zespół uwalniania cytokin (CRS) (10,3%) i zapalenie płuc (7,1%); innymi częstymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały z mniejszą częstością i zostały uznane za klinicznie istotne, były: gorączka neutropeniczna (4,2%), gorączka (3,7%) neutropenia (2,7%), posocznica (2,7%), splątanie (2,4%), limfohistiocytoza hemofagocytarna (1,7%), małopłytkowość (1,5%), encefalopatia (1,5%), duszności (1,5%), drgawki (1,0%), zmiany stanu psychicznego (1,0%), niedotlenienie (0,7%) i rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (0,5%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. albo 4. ($\geq 5\%$) były: neutropenia (77,3%), niedokrwistość (50,9%), małopłytkowość (42,5%), leukopenia (31,5%), limfopenia (25,9%), hipofosfatemia

(19,8%), zakażenia nieswoistymi patogenami (15,2%), gorączka neutropeniczna (10,5%), zakażenia wirusowe (7,6%), zapalenie płuc (6,8%), nadciśnienie tętnicze (6,6%) hipokalcemia (5,6%) i zakażenia bakteryjne (5,4%).

Działania niepożądane stopnia 3. albo 4. były częściej stwierdzane w pierwszych 8 tygodniach po podaniu infuzji (93,2%) niż po upływie 8 tygodni po podaniu infuzji (58,1%). Działaniami niepożądanymi stopnia 3. albo 4. najczęściej zgłaszanymi w ciągu pierwszych 8 tygodni po podaniu infuzji były: neutropenia (75,8%), niedokrwistość (47,4%), małopłytkowość (38,6%), leukopenia (30,3%), limfopenia (23,5%) i hipofosfatemia (18,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych u 409 pacjentów leczonych produktem Abecma w dopuszczalnym zakresie dawek od 150 do 540×10^6 limfocytów T z ekspresją receptora CAR oraz zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 154. Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów leczonych produktem Abecma (ChPL Abecma 2024).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ^a	Zakażenia bakteryjne	Bardzo często
	Zakażenia wirusowe	Bardzo często
	Zakażenia nieswoistymi patogenami	Bardzo często
	Zakażenia grzybicze	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Wtórny nowotwór złośliwy z limfocytów T	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często
	Leukopenia	Bardzo często
	Małopłytkowość	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
	Limfopenia	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często
	Zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Zespół uwalniania cytokin	Bardzo często
	Hipogammaglobulinemia	Bardzo często
	Limfohistiocytoza hemofagocytarna *	Często
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hipofosfatemia	Bardzo często
	Hipokaliemia	Bardzo często
	Hiponatremia	Bardzo często
	Hipokalcemia	Bardzo często
	Hipoalbuminemia	Bardzo często
	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
	Hipomagnezemia	Bardzo często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsenna	Bardzo często
	Majaczenie ^b	Często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Encefalopatia ^c	Bardzo często
	Ból głowy *	Bardzo często
	Zawroty głowy ^d	Bardzo często
	Afazja ^e	Często
	Ataksja ^f	Często
	Zaburzenia motoryczne ^g	Często
	Drżenie	Często
	Napady drgawkowe	Często
	Niedowład połowiczny	Niezbyt często
	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego **	Niezbyt często
<i>Zaburzenia serca</i>	Częstoskurcz *	Bardzo często
	Migotanie przedsionków *	Często
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nadciśnienie tętnicze	Bardzo często
	Niedociśnienie tętnicze ^{*h}	Bardzo często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Obrzęk płuc	Często
	Niedotlenienie *	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Wymioty	Bardzo często

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Krwawienie z przewodu pokarmowego ⁱ	Często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bóle stawów	Bardzo często
	Ból mięśni	Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Gorączka *	Bardzo często
	Zmęczenie ^j	Bardzo często
	Obrzęk ^k	Bardzo często
	Dreszcze *	Bardzo często
	Astenia	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alani- nowej	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy aspa- raginianowej	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często
	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego *	Często

* Zdarzenie zgłoszone jako objaw zespołu uwalniania cytokin.

** Dane dotyczące zdarzenia nie były systematycznie gromadzone w badaniach klinicznych.

a Zdarzenia niepożądane uwzględnione w klasyfikacji układów i narządów w punkcie Zakażenia i zarażenia pasożytnicze zostały uporządkowane według rodzaju patogenu i wybranych zespołów klinicznych.

b Majaczenie obejmuje majaczenie, splątanie, pobudzenie, omamy, niepokój.

c Encefalopatia obejmuje amnezję, bradyfrenię, zaburzenia poznawcze, splątanie, obniżony poziom świadomości, zaburzenia uwagi, dyskalkulię, dysgrafię, encefalopatię, niespójną mowę, letarg, zaburzenia pamięci, obniżoną sprawność umysłową, zmiany stanu psychicznego, encefalopatię metaboliczną, neurotoksyczność, sennosć, osłupienie.

d Zawroty głowy obejmują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, stan przedomdleniowy, omdlenie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego.

e Afazja obejmuje afazję, dyzartrię, powolną mowę i zaburzenia mowy. f Ataksja obejmuje ataksję, dysmetrię, zaburzenia chodu.

g Zaburzenia motoryczne obejmują zaburzenia motoryczne, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, parkinsonizm. h Niedociśnienie tętnicze obejmuje niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne.

i Krwotok z przewodu pokarmowego obejmuje krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, hematochezję, krwawienie z żyłaków odbytu, smoliste stolce, krwotok z jamy ustnej.

j Zmęczenie obejmuje zmęczenie, złe samopoczucie.

k Obrzęk obejmuje obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, opuchliznę obwodową.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

Według zbiorczych danych z badań (KarMMA, CRB-401 i KarMMA-3) zespół uwalniania cytokin wystąpił u 84,6% pacjentów, którym podano produkt Abecma. Zespół uwalniania cytokin stopnia 3. albo wyższego (Lee i wsp., 2014) wystąpił u 5,1% pacjentów, a zespół uwalniania cytokin prowadzący do zgonu (stopień 5.) zgłoszono w przypadku 0,7% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wszystkich stopni wynosiła 1 dzień (zakres: 1 do 17), a mediana czasu trwania zespołu uwalniania cytokin wynosiła 4 dni (zakres: 1 do 63).

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Najczęstszymi objawami zespołu uwalniania cytokin ($\geq 10\%$) były: gorączka (82,6%), niedociśnienie tętnicze (29,1%), tachykardia (24,7%), dreszcze (18,8%), niedotlenienie (15,9%), ból głowy (11,2%) i zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (10,5%). Zdarzenia stopnia 3. albo wyższego związane z zespołem uwalniania cytokin, które można było stwierdzić, obejmowały migotanie przedsionków, zespół przesiąkania włósniczek, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie i limfohistiocytozę hemofagocytarną/zespół aktywacji makrofagów.

Spośród 409 pacjentów 59,7% podano tocilizumab; 37,2% podano jedną dawkę, a 22,5% podano więcej niż 1 dawkę tocilizumabu w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin. Łącznie 22,7% pacjentów przyjęło co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin. Spośród 92 pacjentów w badaniach KarMMA i CRB-401, którzy otrzymali dawkę docelową 450×106 limfocytów T z ekspresją receptora CAR, 54,3% podano tocilizumab, a 22,8% podano co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin. Spośród 225 pacjentów w badaniu KarMMA-3, którzy otrzymali infuzję produktu Abecma, 71,6% pacjentów otrzymało tocilizumab, a 28,4% otrzymało co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin.

Neurologiczne działania niepożądane, w tym ICANS

Według zbiorczych danych z badań, w których uczestniczyło 409 pacjentów, niezależnie od przypisania przez badacza neurotoksyczności, najczęstszymi działaniami niepożądanymi o charakterze neurologicznym albo psychicznym ($\geq 5\%$) były: ból głowy (22,5%), zawroty głowy (12,5%), splątanie (11,0%), bezsenność (10,3%), niepokój (5,9%), drżenie (5,6%) i senność (5,6%). Innymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi, które występowały rzadziej i zostały uznane za klinicznie istotne, były encefalopatia (3,4%) i afazja (2,9%).

Neurotoksyczność stwierdzona przez badaczy wystąpiła u 57 (16,1%) z 353 pacjentów, którym podano produkt Abecma, w tym neurotoksyczność stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 3,1% pacjentów (bez zdarzeń stopnia 5.); stwierdzenie neurotoksyczności stanowiło główną metodę oceny neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją receptora CAR w badaniach KarMMA i KarMMA-3. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 3 dni (zakres: 1 do 317; u jednego pacjenta w 317. dniu wystąpiła encefalopatia w wyniku nasilenia zapalenia płuc i zapalenia jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile*). Mediana czasu trwania wynosiła 3 dni (zakres: 1 do 252; u jednego pacjenta 43 dni po infuzji ide-cel wystąpiła neurotoksyczność [najwyżej w stopniu 3.], która ustąpiła po 252 dniach). Łącznie 7,1% pacjentów podano co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją receptora CAR.

W badaniu KarMMa, w zakresie dawek docelowych, 7,8% pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę kortykosteroidu w ramach leczenia neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją receptora CAR, a spośród pacjentów przyjmujących dawkę docelową 450×10^6 limfocytów T z ekspresją receptora CAR co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów podano 14,8% pacjentów.

W badaniu KarMMa-3 spośród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Abecma w docelowym zakresie dawek, 6,7% pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę kortykosteroidu w ramach leczenia neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją receptora CAR.

U 353 pacjentów w badaniach KarMMa i KarMMa-3 najczęstszymi objawami neurotoksyczności stwierdzonej przez badacza ($\geq 2\%$) były: splątanie (8,5%), encefalopatia (3,4%), senność (2,8%), afazja (2,5%), drżenie (2,3%), zaburzenia uwagi (2,0%) i dysgrafia (2,0%).

Gorączka neutropeniczna i zakażenia

Według zbiorczych danych z badań, zakażenia wystąpiły u 62,8% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. albo 4. wystąpiły u 23,2% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. albo 4. wywołane nieswoistym patogenem wystąpiły u 15,2% pacjentów, zakażenia wirusowe – u 7,6%, zakażenia bakteryjne – u 4,6%, a zakażenia grzybicze – u 1,2% pacjentów. Zakończone zgonem zakażenia wywołane nieswoistym patogenem zgłoszono u 2,0% pacjentów, zakończone zgonem zakażenia grzybicze albo wirusowe zgłoszono u 0,7% pacjentów, a u 0,2% pacjentów wystąpiły zakończone zgonem zakażenia bakteryjne.

Po podaniu infuzji produktu Abecma u 10,8% pacjentów stwierdzono gorączkę neutropeniczną (stopnia 3. lub 4.). Gorączka neutropeniczna może występować jednocześnie z CRS.

Utrzymująca się cytopenia

U pacjentów po chemioterapii limfodeplecyjnej i podaniu infuzji produktu Abecma mogą wystąpić utrzymujące się cytopenie. Według zbiorczych danych z badań, u 38,2% z 395 pacjentów, u których wystąpiła neutropenia stopnia 3. lub 4. oraz u 71,3% z 230 pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość stopnia 3. lub 4. w ciągu pierwszego miesiąca po podaniu infuzji produktu Abecma, zaburzenia te nie ustąpiły do momentu przeprowadzenia ostatniej oceny w pierwszym miesiącu. Spośród 151 pacjentów z neutropenią, która nie ustąpiła po pierwszym miesiącu, u 88,7% pacjentów neutropenia stopnia 3. lub 4. ustąpiła, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 1,9 miesiąca od podania infuzji produktu Abecma. Spośród 164 pacjentów z małopłytkowością, która nie ustąpiła po pierwszym miesiącu, u 79,9% pacjentów małopłytkowość stopnia 3. lub 4. ustąpiła, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 2,0 miesiąca.

Hipogammaglobulinemia

Według zbiorczych danych z badań, hipogammaglobulinemię zgłoszono u 13,7% pacjentów leczonych produktem Abecma, przy czym mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 90 dni (zakres: od 1 do 326 dni).

Immunogenność

Produkt Abecma może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwko receptorom CAR. W badaniach klinicznych dokonano pomiaru wywołującej odpowiedź humoralną immunogenności produktu Abecma poprzez oznaczenie przeciwciał przeciwko receptorom CAR w surowicy przed podaniem produktu i po jego podaniu. Według zbiorczych danych pochodzących z badań KarMMa, CRB-401 i KarMMa-3 wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorom CAR przeprowadzonego przed podaniem infuzji był pozytywny u 3,2% pacjentów, a po podaniu infuzji przeciwciała te wykryto u 56,2% pacjentów. Nie ma dowodów wskazujących na to, że obecność przeciwciał przeciwko receptorom CAR przed podaniem infuzji albo po jej podaniu ma wpływ na namnażanie komórek, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Abecma.

13 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Abecma, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono komunikat bezpieczeństwa do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący stosowania terapii CAR-T skierowanych przeciwko CD19 lub BCMA, w tym produktu leczniczego Abecma. Komunikat wskazuje ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T w trakcie terapii CAR-T. W związku z tym, że w okresie kilku tygodni do kilku lat po leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych z zastosowaniem terapii CAR-T skierowanej przeciwko BCMA lub CD19 zgłaszano występowanie wtórnych nowotworów złośliwych z limfocytów T, w tym nowotworów złośliwych z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR), pacjentów leczonych produktami CAR-T należy monitorować pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych przez całe życie (URPL 2024).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u więcej niż 1 na 5 osób) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Abecma są: neutropenia, CRS, niedokrwistość, trombocytopenia, infekcje, hipofosfatemia, biegunka, leukopenia, hipokaliemia, zmęczenie, nudności (mdłości), limfopenia, gorączka, infekcje wirusowe, ból głowy, hipokalcemia, hipomagnezemia i ból stawów. Najczęstsze poważne działania niepożądane obejmują CRS (10%) i zapalenie płuc (zakażenie płuc; 7%). Leku Abecma nie można podawać pacjentom, u których zastosowanie chemioterapii w celu usunięcia z krwi obecnych białych krwinek jest niemożliwe. Produkt leczniczy Abecma podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa (symbol czarnego trójkąta) (EMA 2025).

Raporty z posiedzeń Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) przeszukiwano od daty pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, tj. od 19 marca 2024 r. Po spotkaniu w dniach 09-11 kwietnia 2024 r. opublikowano komunikat bezpieczeństwa do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T w trakcie terapii CAR-T skierowanych przeciwko CD19 lub BCMA, w tym dla produktu leczniczego Abecma. Wtórne nowotwory złośliwe pochodzenia limfocytowego T, w tym nowotwory złośliwe z dodatnim receptorem chimerycznego antygenu (CAR), zgłaszano w ciągu kilku tygodni do kilku lat po leczeniu nowotworów hematologicznych terapią limfocytami CAR-T skierowaną przeciwko BCMA lub CD19. Pacjenci leczeni produktem Abecma powinni być monitorowani pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych przez całe życie (EMA 2024). W komunikacie z posiedzenia w dniach 10-13 czerwca 2024 r. ponownie podniesiono kwestię ryzyka wtórnych nowotworów złośliwych pochodzenia limfocytowego T i omówiono komunikację z pracownikami służby zdrowia dotyczącą leków z komórkami CAR-T (dotyczącą potrzeby dożywotniego monitorowania pacjentów pod kątem przypadków wtórnych nowotworów złośliwych). Po przyjęciu wytyczne zostaną rozpozyszczone wśród pracowników służby zdrowia przez podmioty odpowiedzialne za wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu zgodnie z ustalonym planem komunikacji i opublikowane na stronie internetowej poświęconej bezpośredniej komunikacji z pracownikami służby zdrowia oraz w rejestrach krajowych w państwach członkowskich UE (EMA 2024a). W komunikacie z posiedzenia w dniach 28-31 października 2024 r. wspomniano o ocenie procedury PSUSA, w celu przyjęcia rekomendacji dla CAT i CHMP (EMA 2024b).

W ulotce FDA (*FDA Label*) dla produktu leczniczego Abecma najczęstsze działania niepożądane niezwiązane z wynikami badań laboratoryjnych (częstość występowania $\geq 20\%$) obejmują: gorączkę, CRS, hipogammaglobulinemię, zakażenia (patogen nieokreślony), bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, gorączkę neutropeniczną, niedociśnienie, tachykardię, biegunkę, nudności, ból głowy, dreszcze, zakażenie górnych dróg oddechowych, encefalopatię, obrzęk, duszność i zakażenia wirusowe. Najczęstsze laboratoryjne działania niepożądane stopnia 3 lub 4 (częstość występowania $\geq 50\%$) obejmują: zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi i zmniejszenie stężenia hemoglobiny. W specjalnych ostrzeżeniach („boxed warning”) w sekcji *Highlights Of Prescribing Information* dla produktu Abecma wyróżniono ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), toksyczności neurologicznej, zespołu hemofagocytarnej limfohistiocytozy/aktywacji makrofagów (HLH/MAS), przedłużonej cytopenii z krwawieniem i zakażeniem i wtórnych nowotworów hematologicznych (FDA 2024).

Od czasu zatwierdzenia leku Abecma (idekabtagen wikleucel) 26 marca 2021 r. znane było ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych komórek T, z poważnymi skutkami, w tym hospitalizacją i zgonem, po leczeniu genetycznie zmodyfikowanymi autologicznymi immunoterapiami komórek T skierowanymi przeciwko BCMA i CD19. FDA zidentyfikowała zdarzenia niepożądane po wprowadzeniu takich terapii do obrotu i raporty z badań klinicznych opisujące występowanie nowotworów złośliwych komórek T, w tym guzów CAR-dodatnich, po leczeniu genetycznie zmodyfikowanymi autologicznymi immunoterapiami komórek T skierowanymi przeciwko BCMA i CD19. Wydano komunikat bezpieczeństwa dotyczący poważnego ryzyka wystąpienia złośliwych nowotworów komórek T skierowanym przeciwko BCMA i CD19, prezentujący „nowe informacje o bezpieczeństwie”. Ryzyko to dotyczy wszystkich terapii z zastosowaniem autologicznych zmodyfikowanych genetycznie komórek T skierowanych na BCMA i CD19, a więc nie tylko produktu Abecma. Uznano, że nowe informacje o bezpieczeństwie powinny zostać uwzględnione w oznakowaniu leku (FDA 2024a). W komunikacie z 28 listopada 2023 r. w związku z powyższym ryzykiem wydano zalecenia, że pacjenci i uczestnicy badań klinicznych poddawani leczeniu produktami CAR-T powinni być monitorowani przez całe życie pod kątem nowych nowotworów złośliwych (FDA 2023).

W komunikacie z dnia 26 czerwca 2024 r. dotyczącym strategii oceny i łagodzenia ryzyka (REMS) (programu bezpieczeństwa wymaganego przez FDA dla niektórych leków, oceniającego czy korzyści płynące ze stosowania leku przewyższają ryzyko), podano, że ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) i toksyczności neurologicznej aktualnie zatwierdzone autologiczne immunoterapie komórkami CAR-T skierowane przeciwko BCMA lub CD19 są dostępne wyłącznie w ramach ograniczonego programu, w tym produkt Abecma. Celem zmodyfikowanego REMS jest ograniczenie ryzyka CRS i toksyczności neurologicznych poprzez zapewnienie, że szpitale i powiązane z nimi kliniki, które wydają powyższe produkty, są specjalnie certyfikowane i mają natychmiastowy dostęp na miejscu do tocilizumabu (wymagane jest, aby co najmniej 2 dawki tocilizumabu były dostępne na miejscu dla każdego pacjenta przed infuzją immunoterapii komórkami CAR-T) (FDA 2024b).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 548 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem ide-cel (produkt Abecma) (stan na 05.01.2025 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia układu odpornościowego (n = 393; 71,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 157; 28,6%), zaburzenia krwi i układu

limfatycznego (n = 117; 21,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 108; 19,7%), oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 94; 17,2%) (*EudraVigilance 2025*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń (a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono 784 zgłoszenia o łącznie 1785 działaniach niepożądanych u chorych stosujących idekabtagen wikleucel (produkt Abecma) (stan na 05.01.2025). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia układu odpornościowego (liczba zdarzeń: 478; 27% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (261; 15%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (234; 13%), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (109; 6%) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (87; 5%) (*VigiAccess 2025*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30.09.2024) odnotowano łącznie 710 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 620 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 81 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po stosowaniu leku Abecma (idekabtagen wikleucel), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia układu odpornościowego (n = 450; 63,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 276; 38,9%), zaburzenia układu nerwowego (n = 264; 37,2%), zaburzenia badań laboratoryjnych (n = 134; 18,9%) oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (n = 105; 14,8%) (*FDA 2025*).

Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.

14 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających idekabtagen wikleucel, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „multiple myeloma | idecabtagene vicleucel OR bb2121”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 09.01.2025 r. i otrzymano 29 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 4 wyniki w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 4 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 155. Badania w toku oceniające idekabtagen wikleucel.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
KarMMa-2 NCT03601078 EudraCT: 2018-000264-28	A Phase 2, Multi-cohort, Open-label, Multi-center Study to Determine the Efficacy and Safety of bb2121 in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multiple Myeloma Having Progressed Within One Year of Initial Treatment (KarMMa-2)	Metodyka: badanie II fazy, wieloośrodkowe, wielokohortowe, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel u chorych na rrMM i chorych na MM wysokiego ryzyka z progresją w ciągu roku od początkowego leczenia; badanie KarMMa-2	Data rozpoczęcia: 13.12.2018 r. Data zakończenia: 30.12.2030 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 31.07.2025 r.) Sponsor: Celgene Corporation Liczba uczestników: 264 Status: Badanie w toku
KarMMa-7 NCT04855136 EudraCT: 2020-003248-10	An exploratory phase 1/2 trial to determine recommended phase 2 dose (RP2D), safety and preliminary efficacy of bb2121 (ide-cel) combinations in subjects with refractory/relapsed multiple myeloma (KarMMa-7)	Metodyka: badanie eksploracyjne fazy I/II Cel: ustalenie dawki ide-cel, ocena bezpieczeństwa i wstępna ocena skuteczności u chorych na rrMM z progresją w trakcie lub w okresie do 6 mies. po ostatnim leczeniu	Data rozpoczęcia: 01.06.2021 r. Data zakończenia: 31.01.2025. Sponsor: Celgene Corporation Liczba uczestników: 334 Status: Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów
NCT05393804	Feasibility Trial of Autologous Anti-B Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Using Ide-Cel for Multiple Myeloma	Metodyka: interwencyjne badanie 2 fazy, kohortowe, bez randomizacji Cel: sprawdzenie, czy jakość komórek T użytych do	Data rozpoczęcia: 20.05.2022r. Data zakończenia: 05.2025 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 05.2025 r.)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Patients Status Post Hematopoietic Cell Transplantation	wytworzenia ide-cel (bb2121) wpływa na sposób, w jaki ide-cel zapobiega nawrotom raka u chorych na rrMM, którzy otrzymali ≥ 4 wcześniejsze linie leczenia (IMiD, PI i przeciwciało monoklonalne CD38), z chorobą mierzalną przed HSCT, u których wykonano przeszczepienie komórek krwiotwórczych	Sponsor: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Liczba uczestników: 32 Status: Rekrutacja w toku
NCT06154902	ABE-DESCART Study: Characterization and Outcomes of Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Eligible for Treatment or Treated With Abecma® (Idecabtagene Vicleucel) in Real World Setting in France. A Database Analysis Based on the DESCAR-T Registry	Metodyka: obserwacyjne na podstawie rejestru, prospektywno-retrospektywne Cel: ocena ide-cel w rzeczywistej populacji chorych na rrMM, którzy spełniają kryteria do otrzymania ide-cel lub otrzymali takie leczenie, ocena na podstawie bazy danych francuskiego rejestru DESCAR-T	Data rozpoczęcia: 29.07.2022r. Data zakończenia: 31.07.2027r. Sponsor: Bristol-Myers Squibb Liczba uczestników: 350 Status: Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów

15 Wyniki

Do raportu włączono 13 przeglądów systematycznych: *Akhtar 2024, Chitkara 2024, Cardos dos Santos 2024, Davis 2022, Han 2024, Hu 2023, Kazzi 2023, Liang 2024, Mazetto 2024, Midha 2023, Pereira 2024, Peery 2024 i Zhang 2021*. Wśród nich znalazło się 9 opracowań wtórnych z metaanalizą klasyczną: *Akhtar 2024, Chitkara 2024, Cardos dos Santos 2024, Han 2024, Hu 2023, Liang 2024, Mazetto 2024, Pereira 2024 i Zhang 2021*.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Większość z włączonych opracowań oceniało ogółem skuteczność i bezpieczeństwo terapii anty-BCMA CAR-T, w tym opisywały także 3 główne badania oceniające ide-cel, czyli *CRB-401, KarMMa i KarMMa-3*, a dodatkowo w jednym także *Lee 2023*. Ogółem wykazano, że u pacjentów z nawrotowo-opornym szpiczakiem plazmocytowym terapia anty-BCMA CAR-T, w tym ide-cel, charakteryzuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz jest istotnym postępem w leczeniu tego schorzenia.

Idekabtagen wikleucel vs leczenie standardowe – badanie z randomizacją KarMMa-3

Badanie *KarMMa-3* było dużą próbą kliniczną z randomizacją, wieloośrodkową, prowadzoną bez zaślepienia, której głównym celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa idekabtagenu wikleucelu (ide-cel) u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM), którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 2 schematy leczenia MM (do maksymalnie 4), w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia (SOC) – DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd, według uznania badacza, na podstawie indywidualnego stanu pacjenta i wcześniejszej historii leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym była analiza przeżycia bez progresji choroby (PFS), natomiast kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), ocena odpowiedzi na leczenie (ORR – odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź oraz ocena poszczególnych kategorii odpowiedzi: rygorystyczna całkowita [sCR], całkowita [CR], bardzo

dobra częściowa odpowiedź [VGPR], częściowa odpowiedź [PR]), a także ocena jakości życia (HRQoL) oraz bezpieczeństwo.

Badanie *KarMMA-3*, ze względu na brak zaślepienia interwencji, uzyskało 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad. W badaniu przeprowadzono komputerową randomizację za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT), z uwzględnieniem stratyfikacji wg kluczowych czynników prognostycznych w postaci wieku (<65 vs ≥65 lat), liczby wcześniejszych schematów leczenia (2 vs 3 lub 4), profilu cytogenetycznego wysokiego ryzyka (obecny vs nieobecny). Stratyfikacja wg tych czynników zapewniła zrównoważony rozkład pacjentów o podobnych cechach w obu grupach leczenia, zwiększając wiarygodność wyników. W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji względem pacjentów i lekarzy prowadzących – brak zaślepienia wynikał z natury interwencji, wlewu ide-cel, którego nie dało się ukryć przed pacjentem ani lekarzem. Jednak przetwarzanie danych i ocena odpowiedzi na leczenie były wykonywane w sposób zaślepiiony. Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w badaniu *KarMMA-3* uznano za niskie.

W analizie zastosowano hierarchiczną strategię testowania w celu kontroli błędu I rodzaju dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędnych punktów końcowych. Punkty końcowe analizowano w ustalonej kolejności, zaczynając od pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W momencie przeprowadzania wyszukiwania systematycznego dla badania *KarMMA-3* dostępne były główne wyniki z dwóch dat odcięcia danych – 18.04.2022 dla okresu obserwacji o medianie 18,6 miesięcy z wynikami drugiej analizy *interim* dla PFS, oraz 28.04.2023 dla okresu obserwacji o medianie 30,9 miesięcy prezentującego wyniki analizy końcowej PFS oraz analizy *interim* OS.

W wyniku randomizacji do badania *KarMMA-3* włączono 386 pacjentów – 254 do grupy ide-cel i 132 do grupy SOC. Ogółem wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami. Z uwagi na sposób podawania ide-cel (przed podaniem leku konieczne było przeprowadzenie leukaferazy, opcjonalnie terapii pomostowej, a dopiero potem wykonanie wlewu ide-cel), w badaniu wyróżniono populację ITT (wszystkich chorych podanych randomizacji) oraz populację leczoną (chorzy, którzy otrzymali zaplanowane leczenie). Spośród 386 poddanych randomizacji, przydzielone leczenie otrzymało 351 chorych, 225 ide-cel i 126 SOC (41 DPd, 30 EloPd, 28 Kd, 20 IRd i 7 schemat DVd). Ogółem charakterystyka wyjściowa populacji leczonej była zbliżona do populacji ITT. Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 63 lata. Około 60% pacjentów stanowiły osoby poniżej 65 roku życia.

Mężczyźni stanowili większą część badanej grupy – około 60%. Status sprawności ECOG 0 lub 1 miało około połowie włączonych chorych. Większość (prawie dwie trzecie) uczestników badania było rasy białej.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Analiza PFS wykonywana była w populacji ITT. Ocena PFS wykonywana przez niezależną komisję rewizyjną (IRC) na podstawie kryteriów IMWG.

Analiza końcowa w populacji ITT, przeprowadzona w okresie obserwacji o medianie 30,9 miesięcy (DCO 28.04.2023) wykazała istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS w grupie ide-cel względem SOC, odpowiednio mediany PFS równe 13,8 (95% CI: 11,8; 16,1) vs 4,4 (95% CI: 3,4; 5,8) miesięcy. Oszacowany HR wyniósł **0,49 (95% CI: 0,38; 0,63)**, co stanowi 51%, istotną statystycznie redukcję ryzyka PD lub zgonu u chorych z grupy ide-cel względem SOC. 18-miesięczne PFS wyniosło 41% i 19% odpowiednio w grupach ide-cel i SOC. W populacji leczonej uzyskano podobne, a nawet lepsze wyniki niż w populacji ITT – mediana PFS wyniosła 15,7 mies. (95% CI: 12,5; 18,9) w grupie ide-cel w porównaniu z 4,4 mies. (95% CI: 3,4; 5,8) w grupie SOC, **HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,55)**.

Korzyści w zakresie przeżycia bez progresji choroby w przypadku terapii ide-cel były spójnie obserwowane we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym tych zdefiniowanych na podstawie wieku, rasy, liczby poprzednich schematów leczenia lub obecności lub braku wysokiego ryzyka nieprawidłowości cytogenetycznych, choroby pozaszpikowej, dużego obciążenia guzem lub statusu oporności na leczenie trzema klasami leków. Istotne statystycznie różnice między grupami wykazano prawie dla wszystkich wyróżnionych podgrup, a w przypadku podgrup dla których oszacowany HR nie przekroczył progu istotności statystycznej, wynikać to mogło z małej liczebności (ale każdorazowo obserwowane wyniki liczbowo wskazywały na korzyść ide-cel).

Przeżycie całkowite (OS). Przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy, analizowany dopiero w przypadku wykazania istotnych różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego, oraz dla ORR (analiza hierarchiczna).

W momencie pierwszego odcięcia danych, 18.04.2022, dane dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe i pozostały zaślepione. Analiza OS była możliwa dopiero w trakcie drugiego odcięcia danych dla końcowej analizy PFS (28.04.2023), przy medianie okresu obserwacji równej 30,9 miesięcy, po wystąpieniu wystarczającej liczby zgonów – 74% wszystkich zaplanowanych zdarzeń OS w populacji ITT (164/222; ide-cel, n=106, SOC, n=58). Większość zgonów była spowodowana PD (ide-cel, n=64/106

[60%]; SOC, n=37/58 [64%]), a zgony spowodowane AEs były podobnej częstości w obu ramionach (odpowiednio n=17 [7%] vs n=8 [6%]. Spośród 17 zgonów spowodowanych AE w ramieniu ide-cel, 3 wystąpiły w trakcie/po randomizacji, ale przed infuzją ide-cel, a 14 wystąpiło w trakcie/po infuzji ide-cel.

Mediana OS wyniosła 41,4 miesiąca (95% CI: 30,9; nie osiągnięto) w grupie ide-cel w porównaniu do 37,9 miesięcy (95% CI: 23,4; nie osiągnięto) w grupie SOC. Na tym etapie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku zgonu, HR = 1,01 (95% CI: 0,73; 1,40). Należy jednak zaznaczyć, analiza OS była zakłócona przez *crossover* pacjentów z grupy SOC (po wystąpieniu potwierdzonej progresji choroby) do terapii ide-cel. W momencie odcięcia danych 56% (74/132) pacjentów w ramieniu SOC otrzymało ide-cel jako kolejną terapię po potwierdzonej przez niezależną komisję progresji choroby, już 2,9 miesiąca od randomizacji (mediana 8,1 mies.; zakres: 2,9-36,7; IQR: 5,3-16,3). Analizy uwzględniające dopasowanie na *crossover* wykazały korzystny trend wskazujący na wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących ide-cel w porównaniu z terapią standardową: HR = 0,72 (95% CI: 0,49; 1,01) w analizie modelem Weibulla, HR = 0,87 (0,58; 1,88) w modelu RPSFT, HR = 0,74 (0,51; 1,22) dla analizy *post-hoc* modelem IPCW.

Analiza OS w populacji leczonej (analiza bez dopasowania na *cross-over*) wykazała korzystny dla ide-cel trend w wydłużaniu życia względem SOC, HR = 0,83 (95% CI: 0,58; 1,18).

Odpowiedź obiektywna (ORR). Odpowiedź na leczenie oceniana była przez niezależną zaślepioną komisję BIRC w populacji ITT wg ściśle określonych kryteriów. Wyróżniono częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), na którą składały się przynajmniej częściowa odpowiedź (odpowiedź częściowa [PR], bardzo dobra odpowiedź częściowa [VGPR], odpowiedź całkowita [CR] i rygorystyczna odpowiedź całkowita [sCR]) oraz częstość odpowiedzi całkowitej (CRR) – czyli CR + sCR. Ponadto wyróżniono również minimalną odpowiedź (minR), chorobę stabilną (StD), progresję choroby (PD).

Istotną statystycznie korzyść ide-cel w zwiększaniu prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi wykazano już w pierwszym odcięciu danych (w momencie analizy *interim* dla PFS), w której wykazano istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania ORR w grupie ide-cel względem SOC, **OR = 3,47 (2,24; 5,39); p<0,001**. W dłuższym okresie obserwacji potwierdzono te obserwacje, częstość ORR była znamienne większa w grupie ide-cel niż SOC, odpowiednio 71% vs 42%, oszacowany przez autorów badania iloraz szans był istotny statystycznie: **OR = 3,44 (95% CI: 2,20; 5,40)**. Istotnie większą korzyść ze stosowania ide-cel względem SOC potwierdzono w obliczeniach własnych – wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwo uzyskania ORR w grupie ide-cel vs SOC, **RB = 1,68 (95% CI: 1,36; 2,08), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6)**. Współczynnik częstości odpowiedzi całkowitej również

był znamienne większy w grupie ide-cel względem SOC, 44% vs 5%, a oszacowana korzyść względna ponad ośmiokrotnie większa: **RB = 8,24 (95% CI: 3,95; 17,17), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 4)**. W grupie ide-cel największy udział w odsetku ORR miała rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR), raportowana u 41% chorych z tej grupy w porównaniu do 5% w grupie SOC, **RB = 8,92 (95% CI: 4,03; 19,77), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 4)**.

Odpowiedź całkowitą w 24 miesiącu stwierdzono u 20% chorych z grupy ide-cel i 4% z grupy SOC, oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia CR w tym okresie było istotnie statystycznie większe w grupie ide-cel: **RB = 5,20 (95% CI: 2,12; 12,72), $p = 0,0003$, NNT = 7 (95% CI: 5; 10)**.

Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w przypadku terapii ide-cel była większa niż w grupie SOC we wszystkich wstępnie określonych podgrupach i w większości przypadków różnice między grupami były istotne statystycznie.

Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) oceniano u pacjentów z odpowiedzią ocenioną wg BIRC na podstawie kryteriów IMWG. W okresie obserwacji o medianie 30,9 mies., mediany TTR w grupie ide-cel vs SOC wyniosły odpowiednio 2,8 mies. (zakres: 1,1-13,0) i 2,1 (zakres: 0,8-9,4). Autorzy badania nie przedstawili oszacowania istotności różnic między grupami.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) oceniano wśród pacjentów z odpowiedzią ocenioną wg BIRC na podstawie kryteriów IMWG. W okresie obserwacji o medianie 30,9 mies., mediany DOR w grupie ide-cel vs SOC wyniosły odpowiednio 16,6 mies. (95% CI: 12,1; 19,6) i 9,7 mies. (95% CI: 5,5; 16,1). 18-miesięczny DOR wyniósł 46% u chorych w grupy ide-cel w porównaniu do 28% w grupie SOC. Autorzy badania nie przedstawili oszacowania istotności różnic między grupami.

Minimalna choroba resztkowa (MRD). Obecność lub brak minimalnej choroby resztkowej (MRD) oceniano za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) z czułością 10^{-5} zgodnie z kryteriami IMWG. Ujemny status MRD, czyli brak choroby resztkowej oceniano jako procent badanych, u których można ocenić MRD i u których wynik MRD jest ujemny.

W okresie obserwacji o medianie 30,9 miesięcy, w populacji ITT u chorych z utrzymującą się przynajmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie, brak choroby resztkowej (ujemny status MRD) raportowano u 22% pacjentów (57/254) w ramieniu ide-cel w porównaniu z 1% (1/132) w ramieniu SOC. W przypadku analizy w populacji możliwej do oceny, ujemny status MRD raportowano odpowiednio u 35% chorych (57/163) w porównaniu z 2% (1/54) chorych wykazujących CRR.

Czas do drugiej progresji choroby (PFS2) definiowano jako czas od randomizacji do drugiej obiektywnej PD w kolejnej terapii, (w tym ide-cel w przypadku standardowego schematu leczenia) lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze.

Po nawrocie choroby w trakcie leczenia w ramach badania 145 (57,1%) pacjentów w ramieniu ide-cel i 105 (79,5%) w ramieniu SOC otrzymało kolejną terapię przeciwszpczakową. Mediana PFS2 wynosiła 23,5 (95% CI: 18,4; 27,9) w porównaniu z 16,7 (95% CI: 12,2; 20,3) miesięcy odpowiednio w ramionach ide-cel i SOC. Oszacowany hazard względny wystąpienia kolejnej progresji lub zgonu wskazywał na liczbową przewagę terapii ide-cel, ale wynik nie był istotny statystycznie, HR = 0,79 (95% CI: 0,60; 1,04). W doniesieniu konferencyjnym *Rodríguez Otero 2023a* podano, że ide-cel stanowił kolejną terapię przeciwszpczakową u 70 (53%) pacjentów w ramieniu SOC.

Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT). Mediana TTNT była liczbowo większa w grupie ide-cel, 20,9 mies. (95% CI: 16,6; 24,2), w porównaniu do grupy SOC, 7,0 mies. (95% CI: 5,3; 8,5). Po nawrocie choroby w trakcie leczenia 145 (57,1%) pacjentów w grupie ide-cel i 105 (79,5%) w grupie SOC otrzymało kolejną terapię przeciwszpczakową.

Czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS) definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwszpczakowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, którekolwiek wystąpi wcześniej. W badaniu *KarMMa-3* podano, że mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzenia była liczbowo większa w grupie ide-cel, 13,3 mies. (95% CI: 11,3; 15,7), w porównaniu do grupy SOC, 3,9 mies. (95% CI: 3,0; 5,3)

Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL). Ocena jakości życia wykonywana była na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Pomiary PRO uwzględniały kwestionariusz EORTC QLQ-C30, oraz moduł specyficzny dla szpiczaka mnogiego EORTC QLQ-MY20, a także 5-punktową skalę EQ-5D-5L.

W grupie ide-cel odnotowano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę w głównych domenach PROs, będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, z wyjątkiem objawów choroby wg QLQ-MY 20, działań niepożądanych leczenia i wyniku indeksu EQ-5D-5L, które wykazały poprawę w trakcie wizyt kontrolnych, ale nie przekroczyły progów minimalnej istotnej różnicy wewnątrz grupy. Pacjenci w grupie SOC mieli stabilne wyniki w czasie, z wyjątkiem pogorszenia w domenie funkcjonowania poznawczego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, które przekroczyło próg MID wewnątrz grupy w większości ocen w trakcie okresu obserwacji.

Różnice między grupami w całkowitych średnich zmianach wyników w czasie były istotne statystycznie na korzyść grupy ide-cel w siedmiu z dziewięciu głównych domen zainteresowania, w tym w domenach EORTC QLQ-C30 GHS-QoL, funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu poznawczym, zmęczeniu i bólu; domenie skutków ubocznych leczenia QLQ-MY20; i EQ-5D-VAS, zarówno w przypadku oszacowania MD metodą najmniejszych kwadratów, jak i oceną wielkości efektu g Hedges'a. Różnica w średnich zmianach względem wartości wyjściowej obliczona metodą najmniejszych kwadratów przekroczyła minimalnie istotną różnicę [dla poprawy] między grupami na korzyść grupy ide-cel we wszystkich głównych domenach EORTC QLQ-C30, z wyjątkiem funkcjonowania fizycznego, bólu, objawów choroby, skutków ubocznych leczenia i HUI EQ-5D-5L.

W grupie ide-cel stwierdzono krótszy czas do klinicznie istotnej poprawy, niż w grupie SOC, w niemal wszystkich głównych i drugorzędowych domenach HRQoL. Odsetek pacjentów uzyskujących potwierdzoną poprawę był większy w grupie ide-cel niż w grupie SOC we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 oraz wyniku indeksu EQ-5D i EQ-5D-VAS (przeważnie powyżej 30%). Podobnie, grupa ide-cel miała ogólnie dłuższy lub podobny czas do wystąpienia znaczącego pogorszenia jakości życia w zakresie zdrowia w porównaniu z grupą SOC. Odsetek pacjentów doświadczających potwierdzonego pogorszenia był niewielki w przypadku wszystkich domen EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20, a także w HUI EQ-5D-5L i EQ-5D-VAS.

Wyniki w dłuższym okresie obserwacji potwierdziły te uzyskane na wcześniejszym etapie badania. Terapia ide-cel znacząco i istotnie poprawiała objawy związane z MM, funkcjonowanie i ogólny stan zdrowia/HRQoL w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia. Potwierdzona poprawa HRQoL w ramieniu ide-cel nastąpiła szybciej niż w przypadku SOC. Poprawa PROs utrzymywała się przez ponad 2 lata, co jest zauważalne po pojedynczym podaniu ide-cel.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa uwzględnia wszystkich pacjentów, którzy otrzymują jakiekolwiek leczenie w badaniu (populacja bezpieczeństwa). Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według MedDRA, nasilenie oceniano wg CTCAE.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji (dla populacji ITT) były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami (dla populacji leczonej). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa ide-cel był zgodny z poprzednimi dostępnymi raportami oceny bezpieczeństwa; zaznaczono, że nie stwierdzono wystąpienia parkinsonizmu ani zespołu Guillain-

Barré. **Zdarzenia niepożądane ogółem** wystąpiły u 225 (100%) leczonych pacjentów w ramieniu ide-cel i 124 (98%) w ramieniu SOC. Ciężkie AEs wystąpiły u 47% pacjentów w ramieniu ide-cel i 41% pacjentów w ramieniu SOC. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ryzyka ich wystąpienia pomiędzy grupami.

Poszczególne AEs występowały częściej w grupy ide-cel w porównaniu do grupy SOC, a istotne statystycznie różnice wykazano dla następujących AEs:

- Neutropenia: 81% vs 46%, RR = 1,63 (95% CI: 1,32; 2,01), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 6);
- Niedokrwistość: 58% vs 37%, RR = 1,45 (95% CI: 1,12; 1,88), $p = 0,0050$, NNH = 7 (95% CI: 4; 18);
- Trombocytopenia: 54% vs 39%, RR = 1,70 (95% CI: 1,26; 2,30), $p = 0,0006$, NNH = 6 (95% CI: 4; 11);
- Leukopenia: 29% vs 13%, RR = 1,99 (95% CI: 1,22; 3,25), $p = 0,0061$, NNH = 8 (95% CI: 5; 21);
- Hipokaliemia: 30% vs 12%, RR = 2,36 (95% CI: 1,40; 3,95), $p = 0,0012$, NNH = 7 (95% CI: 5; 13);
- Hipofosfatemia: 34% vs 8%, RR = 3,95 (95% CI: 2,11; 7,38), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 7);
- Hipomagnezemia: 20% vs 6%, RR = 3,42 (95% CI: 1,59; 7,35), $p = 0,0017$, NNH = 8 (95% CI: 6; 15).

Jedynie zmęczenie i duszność występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie ide-cel w porównaniu do SOC: odpowiednio 22% vs 35%, RR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), $p = 0,0021$, NNT = 8 (95% CI: 5; 22) i 12% vs 22%, RR = 0,50 (95% CI: 0,31; 0,81), $p = 0,0052$, NNT = 10 (95% CI: 6; 38).

Zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 197 z 225 pacjentów (88%), którzy otrzymali ide-cel, w większości o nasileniu 1 lub 2 stopnia (u 186 [83%]). Łącznie 11 pacjentów (5%) miało CRS stopnia 3 lub wyższego; u 9 pacjentów (4%) o nasileniu 3 lub 4 stopnia, a 2 (1%) – 5 stopnia (zgon). Przyczynami zgonu u tych 2 pacjentów były pogorszenie czynności narządów (u 1 pacjenta) i współistniejąca sepsa stopnia 5 związana z wystąpieniem Candida (u 1 chorego). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosiła 1 dzień (zakres od 1 do 14), a mediana czasu trwania wynosiła 3,5 dnia (zakres od 1 do 51). Zespół uwalniania cytokin leczono głównie tocilizumabem (u 72% pacjentów, u 41% wystarczyło podanie jednej dawki, a u 31% konieczne było podanie więcej niż jednej dawki) i glikokortykosteroidami (u 28% chorych). Oszacowane ryzyko wystąpienia CRS było istotnie statystycznie większe u chorych w grupie ide-cel w porównaniu do grupy SOC: **88% vs 0%, RR = 206,02 (95% CI: 12,94; 3279,21), $p = 0,0002$, NNH = 2 (95% CI: 2; 2).**

Zdarzenia neurotoksyczne zidentyfikowane przez badacza (iiNT) wystąpiły u 34 z 225 pacjentów (15%) w grupie ide-cel, głównie o nasileniu 1 lub 2 stopnia (u 12%). Ogółem iiNT o nasileniu ≥ 3 stopnia stwierdzono u 7 pacjentów (3%). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia neurotoksycznego (od

dnia wlewu +1) wynosiła 3 dni (zakres od 1 do 317), a mediana czasu trwania wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 37). Zdarzenia neurotoksyczne leczono glikokortykosteroidami u 7% pacjentów. Encefalopatię zgłoszono u 1 pacjenta 317 dni po infuzji ide-cel; badacz uznał, że zdarzenie to było związane z zaostrzeniem zapalenia płuc i zapaleniem jelit wywołanym przez *Clostridium difficile*, a nie z leczeniem lekiem ide-cel. Oszacowane ryzyko wystąpienia iINT było istotnie statystycznie większe u chorych w grupie ide-cel w porównaniu do grupy SOC: **15% vs 0%, RR = 35,99 (95% CI: 2,22; 582,38), p = 0,0116, NNH = 8 (95% CI: 6; 12)**.

Zdarzenia o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły prawie w całej populacji ITT, odpowiednio u 210 (93%) i 97 (77%) pacjentów z grupy ide-cel i SOC, wskazując na istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie ide-cel, RR = 1,13 (95% CI: 1,00; 1,26), p = 0,0482, NNH = 11 (95% CI: 6; 295). Hematologiczne AEs o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły statystycznie znacząco częściej w grupie ide-cel, u 88% pacjentów w porównaniu do 62% w ramieniu SOC; RR = 1,32 (95% CI: 1,13; 1,54), p = 0,0005, NNH = 6 (95% CI: 4; 12). Najczęściej raportowano neutropenię (79% vs 41%), niedokrwistość (45% vs 19%) i trombocytopenię (42% vs 18%) – dla każdego z nich oszacowane ryzyko względne było istotnie statystycznie większe w grupie ide-cel, względem SOC. Spośród niehematologicznych AEs istotnie częściej w grupie ide-cel niż SOC raportowano zaburzenia metabolizmu i odżywiania, 36% vs 13%, RR = 2,60 (95% CI: 1,59; 4,26), p = 0,0002, NNH = 6 (95% CI: 4; 9), a spośród tej grupy statystycznie znacząco częściej występowała hipofosfatemia: 22% vs 2%, RR = 8,49 (95% CI: 2,70; 26,72), p = 0,0003, NNH = 6 (95% CI: 5; 9).

Częstość występowania na 100 pacjento-lat (95% CI) kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych (SPM) była porównywalna między ramionami ide-cel i SOC, odpowiednio 3,6 (95% CI: 2,2; 5,8) vs 4,1 (95% CI: 1,7; 9,9). Hematologiczne SPM wystąpiły u 5 (2%) pacjentów w ramieniu ide-cel (zespoły mielodysplastyczne, n = 4 [2%]; ostra białaczka szpikowa, n = 1 [<1%]); natomiast w ramieniu SOC nie wystąpiły żadne hematologiczne, ani też u pacjentów z ramienia SOC, którzy otrzymali ide-cel po wystąpieniu progresji choroby. Nie zgłoszono żadnych SPM pochodzenia limfocytowego w ramieniu ide-cel.

Badanie kliniczne II fazy KarMMa

Badanie KarMMa to wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, oceniające idekabetagen wikleucelu (ide-cel) w leczeniu pacjentów z nawracającym, opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM). Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocyto-owego, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 schematy leczenia przeciwszpiczakowego, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38 oraz u których stwierdzono oporność na

ostatnią stosowaną terapię. Jest to próba kliniczna dobrej jakości, oceniona na 7/8 punktów w skali NICE, służącej ocenie badań jednoramiennych

W momencie przeprowadzania wyszukiwania systematycznego dla badania *KarMMa* dostępne były wyniki dla trzech dat odcięcia danych – 14.01.2020 dla okresu obserwacji o medianie 13,3 miesięcy (analiza pierwotna), 07.04.2020 dla okresu obserwacji o medianie 15,4 miesięcy (analiza uaktualniona) oraz 21.12.2020 dla okresu obserwacji o medianie 24,8 miesięcy (analiza uaktualniona, uwzględniająca najdłuższy dostępny okres obserwacji).

Populacja uwzględniona w analizie skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów leczonych ide-cel. Liczebność analizowanej grupy to 128 chorych. Chorobę pozaszpikową stwierdzono u 39% pacjentów, a duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (*high tumor burden*) – u 51% chorych. Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka, takie jak del(17p), t(4;14), t(14;16) były obecne u 35% chorych. U większości pacjentów (70%) odnotowano chorobę w II stopniu zaawansowania wg R-ISS. Leczenie pomostowe otrzymało 88% chorych. Mediana liczby wcześniej otrzymanych schematów leczenia przeciwszpikowego wyniosła 6. U prawie wszystkich chorych stwierdzono oporność na podstawowe klasy leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy: u 98% chorych – oporność na lek immunomodulujący, u 91% – oporność na inhibitor proteasomu, a u 94% – oporność na przeciwciało monoklonalne anty-CD38. U 89% pacjentów choroba była oporna na dwie klasy leków (lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu), a u 84% – na wszystkie trzy wymienione klasy leków.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. Odpowiedź częściowa lub lepsza (DCO: 14.01.2020) wystąpiła u 73% chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel (94/128). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto co najmniej VGPR był równy 52%, a odsetek chorych z CR/sCR – 33%. Wśród 42 chorych, u których wystąpiła CR/sCR, u większości pacjentów (n=33) odnotowano również brak MRD (wykrywany za pomocą NGS, przy poziomie wrażliwości 10^{-5} komórek jądrzastych). U pozostałych 9 chorych ocena MRD nie była możliwa.

Przy uwzględnieniu najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (DCO: 21.12.2020), wyniki utrzymywały się na bardzo zbliżonym poziomie. Wartość ORR była równa 73%, a odsetki pacjentów z CR/sCR, VGPR oraz PR wyniosły kolejno: 33% (n=33), 20% (n=26) oraz 20% (n=26). W badaniu dopuszczano podanie we wlewie 150×10^6 , 300×10^6 lub 450×10^6 kom. CAR+ T, jednak dawkę równą 150×10^6 kom. zastosowano jedynie u 4 chorych, odpowiedź na leczenie odnotowano u 2 osób w tej podgrupie (50%), a CR/sCR – jednej (25%). Ze względu na niewielką liczebność tej podgrupy, możliwość wyciągania

wiarygodnych wniosków o skuteczności dawki docelowej równej 150×10^6 kom. CAR+ T są ograniczone. Wśród pozostałych 124 chorych, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 74% pacjentów, a odsetek pacjentów z CR/sCR był równy 33%. Wartość ORR była równa 69% przy uwzględnieniu wyłącznie chorych, dla których dawka docelowa była równa 300×10^6 kom. oraz 81% dla dawki docelowej 450×10^6 kom., a odsetki chorych, u których wystąpiła CR/sCR wynosiły odpowiednio: 29% oraz 39%.

Wyniki **analizy w podgrupach** (DCO 14.01.2020) wskazywały na wysoką skuteczność ide-cel w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie, utrzymującą się bez względu na obecność wybranych czynników wysokiego ryzyka (choroba pozaszpikowa, wysokie obciążenie chorobą nowotworową, wysokie ryzyko cytogenetyczne). Ogółem, dla zdecydowanej większości ocenianych subpopulacji odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR) było równe lub wyższe 50%, a odsetki pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub rygorystyczną odpowiedzią całkowitą (CRR) wynosiły $\geq 10\%$ (jedynym wyjątkiem była subpopulacja chorych ze stopniem zaawansowania III według R-ISS: ORR = 48%, CRR = 10%). Przy uwzględnieniu najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (DCO: 21.12.2020), wśród chorych, którzy otrzymali 3 schematy leczenia przeciwszpikowego, odpowiedź na leczenie ide-cel stwierdzono u 73% pacjentów, a odsetek chorych, u których odnotowano CR/sCR był równy 53%. W grupie chorych leczonych wcześniej ≥ 4 schematami leczenia, zaobserwowano następujące wyniki: ORR = 73%, CRR = 30%. Zgodnie z informacją podaną przez autorów, w opisywanej analizie dla większości podgrup wyróżnionych pod względem czynników wysokiego ryzyka odsetki odpowiedzi na leczenie wynosiły $\geq 65\%$, a odsetki pacjentów, u których wystąpiła CR/sCR – $\geq 22\%$ (podobnie jak we wcześniejszych analizach, jedynym wyjątkiem była subpopulacja pacjentów z chorobą w III stopniu zaawansowania wg R-ISS).

Wyniki uzyskane w **analizie dodatkowej**, dla populacji obejmującej wszystkich 140 chorych włączonych do badania były spójne z wynikami analizy głównej, przeprowadzonej w populacji 128 chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel: odsetek ORR był równy 67%, w tym sCR/CR odnotowano u 42 chorych, VGPR – u 25 osób, a PR – u 27 pacjentów. U pozostałych analizowanych chorych najlepszą odpowiedź na leczenie stanowiła: choroba stabilna lub progresja choroby, lub ocena nie była możliwa.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR) wyniosła 1,0 miesiąca (zakres: 0,5-8,8), a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej – 2,8 miesiąca (zakres: 1,0-15,8) (DCO: 21.12.2020).

Czas trwania odpowiedzi (DoR). Wśród 94 chorych (DCO 21.12.2020), u których wystąpiła odpowiedź na leczenie mediana DoR wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 9,0; 11,4). Przeciętny czas trwania odpowiedzi na leczenie zwiększał się wraz z głębokością osiągniętej odpowiedzi; wśród chorych z PR jako najlepszą

odpowiedzią na leczenie ide-cel mediana DoR była równa 4,5 miesiąca, u pacjentów z VGPR mediana DoR wyniosła 10,4 miesiąca, a u chorych osiągających CR/sCR – 21,5 miesiąca. W analizie uwzględniającej wpływ dawki docelowej ide-cel na DoR zaobserwowano następujące wyniki: wśród 48 chorych z odpowiedzią na leczenie, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie mediana DoR wyniosła 9,9 miesiąca, a wśród 44 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź po podaniu 450×10^6 kom. CAR+ T mediana DoR była równa 11,3 miesiąca. W połączonej 92-osobowej grupie obejmującej chorych, którym podano 300 lub 450×10^6 kom. CAR+ T odnotowano wyniki zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ogólnej badania – mediana DoR była równa 10,9 miesiąca. Ze względu na małą liczebność podgrupy chorych, którym podano 150×10^6 kom. CAR+ T we wlewie (odpowiedź na leczenie wystąpiła u dwóch pacjentów w czteroosobowej grupie), autorzy nie raportowali wyników dla tej grupy chorych.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Wśród chorych, którzy otrzymali terapię ide-cel odnotowano 92 zdarzenia progresji choroby lub zgonu (DCO 14.01.2020), a medianę PFS oszacowano na 8,8 miesiąca (95% CI: 5,6; 11,6). Przeciętny czas przeżycia bez progresji choroby lub zgonu był najkrótszy wśród chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (mediana PFS: 1,8 mies.), wydłużał się wśród pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie, zwiększając się wraz ze wzrostem głębokości odpowiedzi: wśród chorych z PR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie mediana PFS była równa 5,4 miesiąca, u pacjentów z VGPR – 11,3 miesiąca, a u chorych osiągających CR/sCR – 20,2 miesiąca. W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 21.12.2020 odnotowano następujące wyniki: mediana PFS była równa 8,6 miesiąca.

Przeżycie całkowite (OS). Mediana przeżycia całkowitego była równa 24,8 miesiąca (95% CI: 19,9; 31,2), 12-miesięczny OS oszacowano na 78%, 18-mies. OS – na 65%, a 24-mies. OS – na 51% (DCO 21.12.2020).

Minimalna choroba resztkowa (MRD). W analizie podstawowej, niewykrywalną chorobę resztkową (definiowaną jako liczba komórek nowotworowych wynosząca poniżej 1 na 10^5 komórek jądrzastych) odnotowano u 33 spośród 42 pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub rygorystyczną odpowiedzią całkowitą. U pozostałych 9 chorych ocena statusu MRD nie była możliwa. W analizie drugorzędowej, przy poziomie wykrywalności MRD równym 10^{-6} komórek jądrzastych, niewykrywalną chorobę resztkową stwierdzono u 20 pacjentów, u 7 chorych odnotowano obecną chorobę resztkową, a u 6 chorych status choroby resztkowej oceniano na nieokreślony. Dodatkowo, u 9 chorych status MRD był niemożliwy do oceny.

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL). Liczebność populacji uwzględnionej w analizie HRQoL była równa 126 chorych, co stanowiło 98% pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel (u pozostałych

2 pacjentów nieuwzględnionych w analizie brakowało wyniku oceny wyjściowej lub przeprowadzonej po otrzymaniu leczenia). Odsetek pacjentów, którzy wypełnili wymagane kwestionariusze (QLQ-C30, MY20, EQ-5D-5L) był równy 98% wyjściowo, $\geq 75\%$ do 6 miesięcy obserwacji, 50-70% na większości kolejnych wizyt.

W grupie chorych, którzy otrzymali leczenie ide-cel odnotowano istotną klinicznie poprawę w zakresie większości domen EORTC QLQ-C30, uwzględnionych w analizie podstawowej (zmęczenie, ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia/jakość życia). W większości przypadków znaczące korzyści zaobserwowano już po 1 lub 2 miesiącach po otrzymaniu terapii ide-cel i utrzymywały się one w całym analizowanym okresie obserwacji. Odnotowano również pewną poprawę w zakresie funkcjonowania poznawczego (jednak wyjściowo funkcjonowanie chorych w tym aspekcie było na stosunkowo dobrym poziomie, zbliżonym do populacji referencyjnej). W ramach analizy jakości życia prowadzonej na podstawie kwestionariusza QLQ-MY20 odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie występowania objawów związanych z chorobą podstawową. W całym analizowanym okresie obserwacji, nie odnotowano większych zmian w zakresie występowania skutków ubocznych związanych z leczeniem.

Ponadto, na większości wizyt (do 24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel) obserwowano istotną klinicznie i znamiennej statystycznie, poprawę w zakresie pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego i społecznego, duszności, bezsenności, zaparć i biegunki (ocena na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30), perspektyw na przyszłość (ocena na podstawie kwestionariusza QLQ-MY20) oraz ogólnego stanu zdrowia (ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L). Dla pozostałych domen średnia zmiana wyniku nie była istotna klinicznie (do 24 miesięcy obserwacji).

Po 12 miesiącach obserwacji, po otrzymaniu wlewu ide-cel u większości chorych odnotowano poprawę względem oceny prowadzonej w dniu wlewu ide-cel dla następujących aspektów jakości życia: zmęczenie (poprawę odnotowano u 61% pacjentów), dolegliwości bólowe (61%), funkcjonowanie fizyczne (67%), ogólny stan zdrowia (74%) i objawy chorobowe (50%). Po 12 miesiącach obserwacji, funkcjonowanie poznawcze utrzymywało się na zbliżonym poziomie u 50% pacjentów, istotną poprawę odnotowano u 37% chorych, a pogorszenie – u 13% pacjentów. W analizie skutków ubocznych leczenia poprawę zaobserwowano u 43% chorych, brak zmian – u 50%, a pogorszenie – u 7%.

Czas do uzyskania stabilnej poprawy ogólnego stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 odnotowano u 65 chorych (52%), wśród tych pacjentów mediana czasu do zdarzenia była równa 4,9 miesiąca. Dla pozostałych analizowanych domen czas do uzyskania stabilnej poprawy wynosił kolejno: w zakresie zmęczenia – 4,7 miesiąca, dla dolegliwości bólowych – 4,0 miesiąca, w zakresie funkcjonowania fizycznego –

3,9 miesiąca, 14,6 miesiąca – w zakresie występowania objawów chorobowych, 18,0 miesiąca – w odniesieniu do skutków ubocznych leczenia, w analizie funkcjonowania poznawczego mediana nie została osiągnięta.

Ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel. Wszystkim uczestnikom badania *KarMMA* zaproponowano udział w nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadach dotyczących doświadczeń związanych z otrzymanym leczeniem.

W okresie do 3 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel, wywiady przeprowadzono u 58 uczestników badania. Co najmniej jedną zaletę terapii ide-cel wskazało 51 osób. Najczęściej zwracano uwagę na jego skuteczność (37, 64%) oraz brak konieczności stosowania leczenia podtrzymującego (31, 53%). Negatywne aspekty związane z leczeniem ide-cel raportowało 44 pacjentów. 36 chorych jako wadę ide-cel wskazało niewystarczającą odpowiedź na leczenie, przy czym w 9 przypadkach było to potwierdzone przez personel leczący. Pozostali chorzy zwracali uwagę na obawy związane z niepewnością dotyczącą uzyskania odpowiedzi na leczenie i jej czasu trwania oraz z potencjalną koniecznością zastosowania kolejnego leczenia.

W dłuższym okresie obserwacji, obejmującym okres od 6 do 24 miesięcy obserwacji po otrzymaniu wlewu ide-cel, wywiady przeprowadzono u 45 pacjentów. Wszyscy analizowani chorzy wskazali co najmniej jedną zaletę leczenia ide-cel. Najczęściej jako korzystne aspekty terapii raportowano: skuteczność leczenia (42, 93%), brak lub niewielką ilość skutków ubocznych (35, 78%) oraz uniknięcie konieczności stosowania innych terapii, w tym chemioterapii (34, 76%). Z kolei, 41 chorych raportowało co najmniej jedną wadę leczenia ide-cel. Najczęściej jako negatywne aspekty terapii wskazywano: zdarzenia niepożądane występujące po wlewie ide-cel, przy czym 27 chorych (60%) zwróciło uwagę na skutki uboczne leczenia występujące w ciągu 3 miesięcy po wlewie ide-cel, a 18 chorych (40%) raportowało zdarzenia utrzymujące się po upływie 6 miesięcy, najczęściej osłabienie układu odpornościowego.

W każdym analizowanym punkcie czasowym (po 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 i 24 miesiącach obserwacji, po wlewie ide-cel) większość pacjentów uwzględnionych w analizie oceniła, że pozytywne aspekty terapii ide-cel przeważają nad negatywnymi, odsetek chorych wskazujących taką odpowiedź wynosił od 60,9% do 78,9% w wybranych punktach czasowych.

Bezpieczeństwo

Najczęstsze TEAEs. Dowolne zdarzenie niepożądane, bez względu na stopień nasilenia, odnotowano u wszystkich analizowanych pacjentów, a co najmniej jedno AE 3 lub 4 stopnia – u 99% chorych. Spośród

hematologicznych zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) najczęściej obserwowano występowanie: neutropenii (91%), niedokrwistości (70%) oraz małopłytkowości (63%). Zaburzenia przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, nudności i zaparcia odnotowano kolejno u 35%, 29% i 16% chorych. Wśród najczęściej występujących AEs (bez względu na stopień nasilenia) należy wymienić również: zespół uwalniania cytokin (84%), hipokaliemię (35%), zmęczenie (34%), hipofosfatemię (30%), hipokalcemię (27%) i gorączkę (25%). Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, zdecydowanie najczęściej obserwowano występowanie zdarzeń hematologicznych, w tym neutropenii (89%), niedokrwistości (60%) i małopłytkowości (52%). Spośród innych (nie-hematologicznych) zdarzeń niepożądanych najczęściej występowała hipofosfatemia 3-4 stopnia (16%), a pozostałe AEs odnotowano jedynie u kilku procent pacjentów.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowanie (AESI). W analizie przeprowadzonej przy DCO 14.01.2020 dowolną cytopenię odnotowano u 124 spośród 128 analizowanych chorych (96,9%). Z kolei, zakażenia odnotowano u 88 osób, leczonych ide-cel (68,8%). Ze względu na niewielką liczebność podgrupy pacjentów, dla których dawka docelowa wynosiła 150×10^6 kom. CAR+ T możliwość wyciągania wniosków odnośnie bezpieczeństwa terapii ide-cel na podstawie wyników uzyskanych dla tej grupy chorych jest ograniczona. W pozostałych analizowanych grupach – 70 chorych, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie oraz 54 pacjentów, którym podano 450×10^6 kom. CAR+ T, obserwowano spójne wyniki, częstość występowania neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, infekcji wirusowych, grzybiczych oraz zakażeń o nieustalonej etiologii była porównywalna w obu grupach. Jedynie zakażenia bakteryjne występowały nieco częściej wśród chorych, którym podano najwyższą dopuszczalną liczbę komórek CAR+ T w porównaniu do grupy pacjentów, którym podano 300×10^6 kom. CAR+ T we wlewie – 24% vs 9%.

W dłuższym okresie obserwacji (DCO 21.12.2020) neutropenię (bez względu na stopień nasilenia) odnotowano u 91% chorych, niedokrwistość – u 70%, a małopłytkowość – u 64% pacjentów, przy uwzględnieniu wyłącznie AEs 3/4 stopnia nasilenia było to kolejno: 89%, 61% oraz 52% chorych. Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno zakażenie dowolnego stopnia nasilenia był równy 70%, a kolejny nowotwór pierwotny oraz HLH/MAS stwierdzono odpowiednio u 7% oraz 3% chorych. Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano występowanie odpowiednich zdarzeń 3 lub 4 stopnia były niższe i wynosiły kolejno: 27% dla zakażeń, 2% dla kolejnych nowotworów pierwotnych oraz 2% dla HLH/MAS.

W analizie przeprowadzonej przy DCO 14.01.2020 odnotowano następujące wyniki: **zespół uwalniania cytokin**, bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 84% chorych, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 1 dzień (zakres: 1-12). Większość zaobserwowanych przypadków CRS stanowiły

zdarzenia 1 lub 2 stopnia nasilenia, odsetki pacjentów, u których odnotowano CRS 3, 4 oraz 5 stopnia wynosiły kolejno: 4% (n=5), < 1% (n=1) oraz < 1% (n=1). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 5 dni (zakres: 1-63). Do terapii zastosowanych w leczeniu CRS należały: tocilizumab, glikokortykosteroidy, rzadziej siltuksimab i anakinra. W wydłużonym okresie obserwacji (DCO: 07.04.2020, DCO: 21.12.2020), obserwowano bardzo zbliżone wyniki.

W analizie przeprowadzonej przy DCO 14.01.2020, u 18% chorych odnotowano wystąpienie **neurotoksyczności**, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 2 dni (zakres: 1-10). Większość zaobserwowanych przypadków neurotoksyczności stanowiły zdarzenia 1 lub 2 stopnia nasilenia, AE 3 stopnia odnotowano u 4 chorych (3%), nie zaobserwowano żadnych zdarzeń 4 lub 5 stopnia. Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 3 dni (zakres: 1-26). W leczeniu najczęściej stosowano glikokortykosteroidy, rzadziej tocilizumab lub anakinrę. W wydłużonym okresie obserwacji (DCO: 07.04.2020, DCO: 21.12.2020), obserwowano bardzo zbliżone wyniki.

W analizie **cytopenii** występujących w ciągu pierwszego miesiąca po wlewie ide-cel neutropenia 3/4 stopnia wystąpiła u 97,7% chorych (n=125), jednak po upływie miesiąca obniżona liczba neutrofilów utrzymywała się już tylko u 40,6% pacjentów (n=52). Wśród 52 chorych z neutropenią utrzymującą się po upływie miesiąca od wlewu ide-cel, jej ustąpienie zaobserwowano u 43 pacjentów, a mediana czasu do wycofania zdarzenia była równa 1,9 miesiąca. Z kolei, małopłytkowość 3/4 stopnia wystąpiła u 64,8% pacjentów (n=83), a po upływie miesiąca utrzymywała się nadal u 48,4% pacjentów (n=62). Następnie, obserwowane obniżenie liczby płytek krwi ustąpiło u 42 chorych, a mediana czasu do ustąpienia małopłytkowości u tych chorych była równa 2,1 miesiąca.

Zgony. Do DCO 14.01.2020 odnotowano 44 zgony (34%), najczęściej spowodowane progresją choroby podstawowej (27, 21%). Spośród 9 przypadków zgonów (7%) związanych z AEs, u czterech pacjentów zgon był spowodowany zdarzeniami związanymi z leczeniem, a pozostałych pięciu chorych zmarło po upływie 6 miesięcy od wlewu ide-cel z powodu zdarzeń niezwiązanych z leczeniem.

Badanie I fazy CRB-401

Badanie CRB-401 (NCT02658929) to eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte to badanie fazy 1, oceniające ide-cel (oznaczany wcześniej numerem bb2121), czyli terapię CAR-T skierowaną przeciwko antygenowi dojrzewania limfocytów B (BCMA), u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (rrMM), którzy trzymali wcześniej ≥ 3 schematy terapii, w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący. W badaniu oceniano bezpieczeństwo (pierwszorzędowy punkt

końcowy) i skuteczność ide-cel w dwóch kohortach: eskalacji dawki (n = 21) i rozszerzenia dawki (n = 12 we wstępnym etapie, a w analizie *post-hoc* dla 18 miesięcy obserwacji N = 41).

Skuteczność kliniczna

Wstępna Analiza (publikacja *Raje* 2019)

W okresie od 31 stycznia 2016 r. do 30 kwietnia 2018 r. do badania włączono w sposób konsekutywny 36 pacjentów, którym wykonano leukaferezę. Wytwarzanie ide-cel zakończyło się sukcesem u 100% pacjentów. Trzech pacjentów przeszło leukaferezę, ale przerwało badanie z powodu progresji choroby przed wlewem ide-cel. W związku z tym, wstępne wyniki badania prezentowane są dla 33 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel: 21 w ramach etapu eskalacji dawki i 12 etapu rozszerzania dawki.

Odpowiedź na leczenie: Wstępna analiza obejmowała 33 pacjentów z medianą okresu obserwacji wynoszącą 11,3 miesiąca. Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 85%, w tym 45% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (sCR 36% i CR 9%).

Czas trwania odpowiedzi (DOR): Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 7,2; NO [nie osiągnięto]).

Przeżycie wolne od progresji (PFS): Mediana PFS wyniosła 11,8 miesiąca (95% CI: 6,2; 22,8). Mediana PFS była większa u chorych, którzy otrzymali dawkę $\geq 150 \times 10^6$ CAR-T niż u chorych, którzy otrzymali mniejszą dawkę, odpowiednio 11,8 mies. (95% CI: 6,2; NO) [30 pacjentów, 15 zdarzeń PFS] dla dawki $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T vs 2,6 mies. (95% CI: 1,1; 2,9) [3 pacjentów, 3 zdarzenia PFS] dla dawki $< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T.

Przeżycie całkowite (OS): Dane dotyczące OS nie były dostępne w momencie publikacji wstępnej analizy.

Analiza po 18 miesiącach obserwacji (publikacja *Lin* 2023)

We wstępnych wynikach badania *CRB-401* wykazano tolerancję i obiecującą skuteczność ide-cel u chorych na opornego lub nawrotowego rrMM. Po opublikowaniu raportu z badania zakończono rekrutację i na podstawie skumulowanych danych klinicznych uzyskanych po zakończeniu fazy eskalacji dawki, do dalszej fazy rozszerzania dawki wybrano poziomy dawek rzędu 150 do 450×10^6 komórek CAR-T. W analizie *post-hoc* uwzględniono dodatkowych 29 pacjentów leczonych w ramach etapu rozszerzania dawki. Ogółem w całym badaniu u 62 pacjentów wykonano zarówno leukaferezę, jak i podano wlew ide-cel: N=21 w ramach etapu eskalacji dawki i N=41 w etapie rozszerzania dawki.

Odpowiedź na leczenie: Analiza po 18 miesiącach obserwacji objęła wszystkich 62 pacjentów. ORR wyniósł 75,8%, w tym 38,7% pacjentów osiągnęło CR (30,6% sCR i 8,1% CR).

Czas trwania odpowiedzi: Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,3 miesiąca (95% CI: 7,8; 13,7).

Przeżycie wolne od progresji (PFS): Mediana PFS wyniosła 8,8 miesiąca (95% CI: 5,9; 11,9). Pacjenci otrzymujący dawki większe uzyskali lepsze wyniki: chorzy, którzy otrzymali dawki $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T mieli medianę PFS wynoszącą 8,9 miesiąca (95% CI: 6,1; 11,9), podczas gdy pacjenci otrzymujący dawki $< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T mieli medianę PFS wynoszącą 2,1 miesiąca (95% CI: 1,1; NO).

Przeżycie całkowite (OS): Mediana OS wyniosła 34,2 miesiąca (95% CI: 19,2; NO). Podobnie jak w przypadku PFS, pacjenci otrzymujący wyższe dawki ide-cel ($\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T) mieli znacznie dłuższą medianę OS (34,2 miesiąca [95% CI: 21,2; NO]) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi niższe dawki ($< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T) (6,0 miesięcy [95% CI: 5,1; NO]).

W badaniu *CRB-401* wykazano, że ide-cel jest skuteczną terapią dla pacjentów z rrMM, z wysokim ORR i znaczną medianą OS. Co ważne, wyższe dawki ide-cel wiązały się z lepszymi wynikami leczenia.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia niepożądane (AEs) występujące w ciągu pierwszych 8 tygodni po wlewie ide-cel i od 8 tygodni do 6 miesięcy zgłaszano osobno. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według MedDRA, nasilenie oceniano wg CTCAE.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane

- **AEs hematologiczne:** były najczęstszymi AEs obserwowanymi w badaniu. Są to typowe AEs typowe dla chemioterapii mielosupresyjnej stosowanej przed wlewem komórek CAR-T. Należały do nich:
 - **Neutropenia:** u 91,9% pacjentów, w tym u 88,7% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Małopłytkowość:** u 74,2% pacjentów, w tym u 56,5% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Niedokrwistość:** u 75,8% pacjentów, a u 56,5% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Leukopenia:** u 64,5% pacjentów, w tym u 61,3% o nasileniu 3-4 stopnia.
- **Zespół uwalniania cytokin (CRS):** CRS to potencjalnie poważne powikłanie terapii CAR-T. W badaniu *CRB-401* CRS wystąpił u 75,8% pacjentów, ale w większości przypadków (70%) był to CRS o nasileniu 1-2 stopnia. Tylko 6,5% pacjentów doświadczyło CRS 3-4 stopnia. CRS był zazwyczaj kontrolowany za pomocą tocilizumabu i/lub kortykosteroidów.

- **Neurotoksyczność:** Neurotoksyczność to kolejne AEs związane z terapią CAR-T. W badaniu *CRB-401* u 35,5% pacjentów wystąpiła neurotoksyczność, ale w większości przypadków (39%) miała nasilenie 1-2 stopnia. Tylko u 1,6% pacjentów wystąpiła neurotoksyczność 3-4 stopnia. Nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych.
- **Zakażenia:** wystąpiły u 75,8% pacjentów, w tym 22,6% o nasileniu 3-4 stopnia.

Profil bezpieczeństwa ide-cel w badaniu *CRB-401* był akceptowalny, a zdarzenia niepożądane były zazwyczaj możliwe do opanowania. Większość AEs była związana z mielosupresją lub CRS, które są typowymi powikłaniami terapii CAR-T. Co istotne, odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak CRS i neurotoksyczność 3-4 stopnia, był stosunkowo niski.

Idekabtagen wikleucel vs leczenie standardowe – porównania pośrednie

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dodatkowo trzy analizy, prezentujące porównania pośrednie idekabtagenu wikleucelu (ide-cel) z terapią standardową (SoC) w poszukiwanej populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym: *Jagannath 2021*, *Maciel 2024* i *Shah 2022*. Ze względu na dużą liczbę potencjalnych komparatorów wchodzących w zakres leczenia standardowego, pomimo dostępności wiarygodnego badania RCT opisano również te wyniki.

Każda z tych analiz wykorzystywała dane z badania klinicznego, bez grupy kontrolnej *KarMMa*, oceniającego ide-cel, oraz dane z jednego z badań obserwacyjnych, oceniających różnorodne terapie standardowe stosowane w praktyce klinicznej: *KarMMa-RW* (*Jagannath 2021*, *Maciel 2024*) lub *MAMMOTH* (*Shah 2022a*). We wszystkich analizach wykorzystano indywidualne dane pacjentów włączonych do badania *KarMMa*. W poszczególnych publikacjach uwzględniono dane dla różnych okresów obserwacji: w analizie *Jagannath 2021* przyjęto datę odcięcia danych 30 października 2019, a w analizie *Shah 2022a* uwzględniono dane dla dłuższego okresu obserwacji, przy medianie równej 15,4 miesiąca (data odcięcia danych 7 kwietnia 2020). Ze strony badań dla komparatorów autorzy dysponowali indywidualnymi danymi pacjentów (*Jagannath 2021*) lub jedynie danymi zagregowanymi (*Maciel 2024*, *Shah 2022a*). Następnie, różnice pomiędzy analizowanymi badaniami korygowano za pomocą odpowiednich metod statystycznych.

Skuteczność kliniczna

W analizach *Jagannath 2021* i *Maciel 2024* uwzględniono badania *KarMMa* i *KarMMa-RW*, liczebność porównywanych grup wyniosła 128 chorych z badania *KarMMa*, u których zastosowano terapię ide-cel vs 190 pacjentów z *KarMMa-RW*, leczonych SoC. Z kolei, w analizie *Shah 2022a* oceniano 67 chorych leczonych ide-cel (badanie *KarMMa*, po dopasowaniu) vs 249 pacjentów, którzy otrzymali SoC (badanie *MAMMOTH*). Dla badania *MAMMOTH*, krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (OS, PFS) prezentowano wyłącznie dla pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, dla tych punktów końcowych w ocenie uwzględniono 228 chorych.

Odpowiedź na leczenie.

- *Jagannath 2021*: w grupie ide-cel odnotowano ORR na poziomie 76,4%, w grupie SoC było to 32,2%, wśród pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów otrzymujących SoC, **RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,3)**. Dodatkowo, przy porównaniu ide-cel vs SoC odnotowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia $\geq$ VGPR po otrzymaniu terapii CAR T, **RR = 4,2 (95% CI: 2,5; 7,2)**, $p < 0,0001$;
- *Shah 2022a*: wartość ORR wynosiła 70,8% w grupie ide-cel i 31,3% w grupie SoC, zaobserwowano istotnie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej) po otrzymaniu wlewu ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego, **OR = 5,30 (95% CI: 2,96; 9,51)**.

Analizy dodatkowe. W analizie *Jagannath 2021* odnotowano, że przy porównaniu chorych leczonych ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T z populacją leczoną SoC obserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR oraz $\geq$ VGPR po otrzymaniu terapii ide-cel w porównaniu do leczenia standardowego, odpowiednio: **RR = 5,0 (95% CI: 3,1; 8,0)**, $p < 0,0001$ oraz **RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,6)**, $p < 0,0001$. W analizie wrażliwości (dopasowanie grup metodą PSM) również odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR po otrzymaniu ocenianej interwencji (ide-cel) w porównaniu do komparatora (SoC), **RR = 2,4 (95% CI: 1,7; 3,6)**, $p < 0,0001$. W analizie *Shah 2022a* przeprowadzono następujące analizy wrażliwości: populacja ogólna badania *KarMMa*, bez względu na otrzymane leczenie vs kohorta leczona SoC z badania *MAMMOTH* oraz podgrupa chorych leczonych ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T (*KarMMa*) vs populacja leczona SoC (*MAMMOTH*), wyniki były następujące: **OR = 3,94 (95% CI: 2,28; 6,82)** oraz **OR = 7,31 (95% CI: 3,06; 17,46)**.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- *Jagannath 2021*: mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca w grupie ide-cel oraz 3,5 miesiąca w grupie SoC, pacjenci leczeni ide-cel mieli znacznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej, **HR = 0,54 (95% CI: 0,38; 0,76)**, $p=0,0004$;
- *Shah 2022a*: PFS: mediana PFS wyniosła 8,9 miesiąca w grupie leczonej ide-cel i 3,4 miesiąca w grupie SoC (HR = 0,50), a prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (progresja choroby lub zgon) po 12 miesiącach oszacowano odpowiednio na 40,1% oraz 11,8%. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną statystycznie przewagę terapii ide-cel nad SoC w odniesieniu do PFS, **HR = 0,50 (95% CI: 0,36; 0,70)**.

W ramach analiz dodatkowych zaobserwowano następujące wyniki: w analizie *Jagannath 2021*: ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie niższe wśród pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T względem chorych leczonych SoC, **HR = 0,42 (95% CI, 0,27; 0,64)**; $p<0.0001$. W analizie *Shah 2022a*: również odnotowano znamienne przewagę ide-cel nad SoC w odniesieniu do PFS, odpowiednio **HR = 0,44 (95% CI: 0,33; 0,59)** dla analizy, w której uwzględniono populację ogólną badania *KarMMa*, bez względu na otrzymanie terapii ide-cel oraz **HR = 0,35 (95% CI: 0,22; 0,55)** dla analizy uwzględniającej podgrupę z badania *KarMMa* – pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T. W analizach wrażliwości uwzględniających podgrupy kohorty *MAMMOTH*, wyróżnione pod względem stosowanego schematu leczenia standardowego, dostępne wyniki wskazywały na przewagę terapii ide-cel nad SoC w zakresie PFS, utrzymującą się bez względu na zastosowany schemat terapii (mediany PFS wynosiły około 8,6-8,8 miesięcy wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel, a w grupie SoC mediany PFS były równe od 1,8 miesiąca do 5,7 miesiąca).

Przeżycie całkowite (OS).

- *Jagannath 2021*: mediana OS wyniosła 20,2 miesiąca w grupie ide-cel i 14,7 miesiąca w grupie SoC, ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było znamienne niższe wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel w porównaniu do chorych leczonych SoC, **HR = 0,45 (95% CI, 0,28; 0,71)**, $p=0,0006$;
- *Maciel 2024*: W obu analizach przeprowadzonych przez autorów obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie ide-cel w porównaniu do SoC: **HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,68)** (analiza z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów, bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących) oraz **HR = 0,42 (95% CI: 0,27, 0,61)** (analiza z wykorzystaniem modelu

proporcjonalnych hazardów, z uwzględnieniem następujących zmiennych towarzyszących: liczba wcześniejszych schematów leczenia, status oporności na trzy klasy leków oraz wiek);

- *Shah 2022a*: mediana OS nie została osiągnięta w grupie ide-cel, a w grupie SoC wyniosła 9,9 miesiąca, co wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść ide-cel, **HR = 0,37 (95% CI: 0,25; 0,56)**.

W obu analizach porównujących przeżycie pacjentów, którzy otrzymali terapię ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T względem chorych leczonych terapią standardową zaobserwowano istotną przewagę ide-cel nad komparatorem w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (OS), odpowiednio: **HR = 0,42 (95% CI, 0,27; 0,64)**; $p < 0.0001$ (analiza *Jagannath 2021*) oraz **HR = 0,34 (95% CI: 0,18; 0,65)** (analiza *Shah 2022a*). Znamienne przewagę ide-cel nad SoC w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (OS) zaobserwowano również w pozostałych przeprowadzonych analizach wrażliwości.

Czas trwania odpowiedzi (DoR).

- *Jagannath 2021*: mediana DoR była dłuższa w grupie ide-cel (11,1 miesiąca) w porównaniu do grupy SoC (9,0 miesiąca), jednak ta różnica nie była istotna statystycznie, **HR = 0,62 (95% CI: 0,33; 1,16)**, $p = 0,1372$.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR).

- *Jagannath 2021*: w obu grupach (ide-cel vs SoC) zaobserwowano zbliżony czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie: mediana TTR wynosiła 1,0 miesiąca w grupie ide-cel i 1,1 miesiąca w grupie SoC.

Idekabtagen wikleucel vs teklistamab – porównanie pośrednie

[REDACTED]

Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

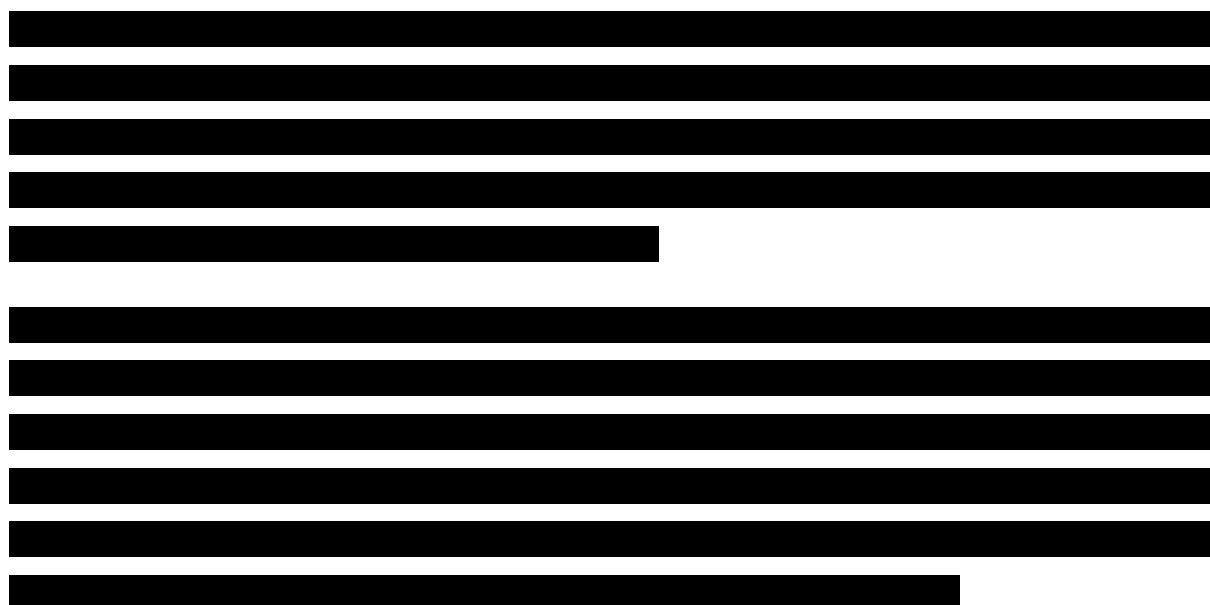
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia



Idekabtagen wikleucel vs teklistamab – badanie RWE

W doniesieniu konferencyjnym *Song 2024* przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego w oparciu o dane pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach którego porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych terapii CAR-T, w tym idekabtagenu wikleucelu, z teklistamabem.

Pacjentów zidentyfikowanych w bazie danych *TriNetX Global Collaborative Network* przypisywano do odrębnych kohort: kohorta 1 – pacjenci, u których zastosowano terapię CAR-T, bez leczenia teklistamabem; kohorta 2 – pacjenci, którzy byli leczeni teklistamabem w zadanym okresie, ale nie otrzymali terapii CAR-T. Spośród terapii CAR-T analizowanych w niniejszym badaniu, jedyną interwencją istotną dla analizy własnej jest terapia ide-cel, w związku ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące tej grupy chorych.

Skuteczność kliniczna

Analiza objęła 214 pacjentów w każdej grupie. W analizie **przeżycia całkowitego (OS)**, w grupie ide-cel odnotowano 23 zgony, podczas gdy w grupie teklistamabu 48 zgonów. Ryzyko zgonu było istotnie niższe w grupie ide-cel niż w grupie kontrolnej, HR = 0,329 (95% CI: 0,197; 0,550).

Bezpieczeństwo

W grupie ide-cel odnotowano więcej przypadków CRS niż w grupie leczonej teklistamabem (74 vs 59), jednak nie przekładało się to na istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami, HR = 1,204 (95% CI: 0,853; 1,701). Ryzyko występowania ICANS również było zbliżone w obu porównywanych grupach chorych, HR = 0,758 (95% CI: 0,432; 1,330).

Idekabtagen wikleucel – badania RWE

Zidentyfikowano 23 publikacje prezentujące wyniki badań obserwacyjnych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Analizowane badania miały charakter retrospektywny i obserwacyjny, z wyjątkiem jednego prospektywnego badania oceniającego jakość życia zależną od zdrowia na terenie USA (*Oswald 2023*). Dane pochodziły z różnych źródeł, w tym rejestrów krajowych, konsorcjów oraz baz danych poszczególnych ośrodków medycznych. W większości były to badania wieloośrodkowe, tylko 6 prowadzone było w pojedynczych ośrodkach. W analizowanych badaniach nie wprowadzono grupy kontrolnej, wszystkie dotyczą oceny terapii komórkami CAR-T ide-cel; jedynie *Gong 2024* prezentuje wyniki działań niepożądanych zgłaszanych do bazy FAERS podczas stosowania ide-cel i teklistamabu. Okres obserwacji pacjentów w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. Niektóre badania obejmowały krótki okres obserwacji (np. 100 dni po wlewie ide-cel), podczas gdy inne miały dłuższy okres obserwacji (mediana 18,2 miesiąca).

Niektóre badania, zwłaszcza te prowadzone w USA, obejmowały te same ośrodki. Na przykład, 11 ośrodków w USA uczestniczyło w badaniach *Ferreri 2023*, *Hansen 2023*, *Sidana 2024* i *Zanwar 2024*. Ponadto badania te prowadzono w podobnym okresie – rekrutacja pacjentów trwała od 2021 do 2022 roku. Istnieje więc duże prawdopodobieństwo, że w różnych badaniach mogli uczestniczyć powtarzający się pacjenci.

Badania RWE miały zróżnicowane cele, skupiając się na różnych aspektach terapii ide-cel u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (rrMM). Najczęstszym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mająca na celu potwierdzenie wyników uzyskanych w badaniu rejestracyjnym *KarMMa* i ocenę, jak ide-cel sprawdza się u pacjentów leczonych poza kontrolowanym środowiskiem badania klinicznego. W jednym z badań [*Oswald 2023*] głównym celem była prospektywna ocena jakości życia zależnej od zdrowia pacjentów leczonych ide-cel.

W badaniach RWE nie podano precyzyjnych informacji o zaplanowanej wielkości dawki ide-cel podawanej pacjentom. Jednakże terapia ta podawana była w ramach standardowej praktyki (w USA zgodnie z dopuszczeniem FDA), co sugeruje stosowanie schematu leczenia zgodnego z tym w badaniach rejestracyjnych (opisanych we wcześniejszych rozdziałach).

Skuteczność

W prawie wszystkich badaniach RWE przedstawiono ocenę skuteczności terapii komórkami CAR-T ide-cel (z wyjątkiem badania prowadzonego na podstawie danych bezpieczeństwa z bazy FAERS oraz dwóch badań skupiających się wyłącznie na ocenie bezpieczeństwa terapii ide-cel – występowaniu toksyczności neurologicznej i zakażeń).

W badaniach RWE potwierdzono wysoką skuteczność terapii komórkami CAR-T ide-cel u chorych na nawrotowego/opornego na leczenie rrMM. Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR) wynosił od 69% do 93%, w zależności od badania. Natomiast przynajmniej całkowitą odpowiedź (CR lub sCR) uzyskało od 33% do 48% pacjentów. Ogółem, wyniki skuteczności ide-cel w badaniach RWE z różnych krajów wydają się być dość podobne.

Mediana PFS w badaniach RWE wahała się od 5,3 do 14,8 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu było krótsze u pacjentów z chorobą pozaszpikową oraz u pacjentów z wczesną progresją choroby (w okresie do 3 miesięcy po wlewie ide-cel), dla których mediany wyniosły odpowiednio 6,2 mies. (w porównaniu do 14,8 mies. u pacjentów bez choroby pozaszpikowej) i 1,9 mies. (w porównaniu do 10,7 mies. u pacjentów bez wczesnej progresji).

Mediana OS wynosiła od 12,5 do 26,9 miesiąca. Przeżycie całkowite również było krótsze u pacjentów z chorobą pozaszpikową, oraz u pacjentów z wczesną progresją choroby (7,3 mies. vs mediana nieosiągnięta u chorych bez wczesnej progresji).

Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL) oceniano tylko w jednym badaniu RWE – prospektywne badanie z USA, *Oswald 2023*, na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez uczestników badania: FACT-G [wyższe wyniki wskazują na poprawę; MID wynoszą ± 4 punkty dla ogólnej HRQoL i ± 2 punkty dla każdej domeny dobrego samopoczucia], PROMIS-29+2 [wyższe wyniki w ocenie objawów wskazują na pogorszenie, a w przypadku funkcji fizycznych, poznawczych i społecznych na poprawę; MID wynoszą ± 2 punktów dla bólu ogólnego i ± 5 punktów dla wszystkich innych skal], PRO-CTCAE [wyższe wyniki oznaczają pogorszenie; próg MID dla ogólnego obciążenia objawami jako zmianę z jednej kategorii ciężkości na inną, tj. z ≥ 3 ciężkiej na 2,0–2,9 umiarkowanej].

Klinicznie istotna zmiana PROs: Większość pacjentów miała klinicznie istotną poprawę (zakres: 10-57%) lub utrzymanie (zakres: 23-69%) wyników PROs. Odsetek pacjentów z istotną poprawą był największy dla ogólnego wyniku HRQoL (54%) i dobrostanu fizycznego (57%). Odsetek pacjentów z istotnym pogorszeniem był największy dla dobrostanu funkcjonalnego (33%).

Czas do stabilnej zmiany PRO: Mediana czasu do stabilnego pogorszenia wyniosła 14 dni dla dobrego samopoczucia funkcjonalnego, a mediana czasu do stabilnej poprawy wyniosła 60 dni dla dobrego samopoczucia fizycznego i emocjonalnego. Mediana czasu do stabilnej zmiany nie została osiągnięta dla innych PRO (tj. <50% uczestników miało stabilną zmianę do dnia 90).

Bezpieczeństwo

Ogółem profil bezpieczeństwa terapii komórkami CAR-T ide-cel był akceptowalny. Zespół uwalniania cytokin (CRS) występował często (81-96%), ale ciężkie przypadki (≥ 3 stopnia) były rzadkie (2-8%). Często również występowała neurotoksyczność (12,5-28%), ale przypadki o nasileniu ≥ 3 stopnia były rzadkie (3-6%).

Najczęściej raportowanymi były AEs hematologiczne – charakterystyczne dla tej formy leczenia. Toksyczność hematologiczna raportowana była u wszystkich lub prawie wszystkich (>90%) pacjentów, u większości pacjentów o nasileniu 3-4 stopnia. Toksyczności hematologiczne leczone były za pomocą G-CSF (68-89%), transfuzji krwi (23-65%), stosowania agonistów TPO (13-21%) oraz wlewów IVIG (13-32,1%), a u pacjentów z ciężką i przedłużającą się neutropenią podania dużej dawki komórek macierzystych (8-14%).

Zakażenia były częste, występowały u 31% do 79% chorych. Szczególnie częste były zakażenia wirusowe.

W publikacji *Gong 2024* przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa produktu ide-cel i teklistamabu pochodzące z bazy danych FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*). W bazie zarejestrowano 584 pacjentów, u których stosowano ide-cel, u których odnotowano 2132 zgłoszenia AEs związanych z tym lekiem. W przypadku teklistamabu, w bazie FAERS zarejestrowano 723 pacjentów i 1363 zgłoszenia AEs. Dla większości zgłoszonych AEs częstość była liczbowo większa w przypadku teklistamabu, niż ide-cel. jedynie CRS (16,1% i 9,5%) oraz neurotoksyczności nie-ICANS (odpowiednio 10,1% i 3,8%) częstości zgłoszeń były liczbowo większe dla ide-cel niż teklistamabu.

16 Dyskusja

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji genów kodujących łańcuch ciężki immunoglobuliny, które w przypadkach typowych produkują białko monoklonalne. Szpiczak plazmocytowy stanowi 1-2% zachorowań na nowotwory, a 10-15% – wśród nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B. W ostatnich latach zaobserwowano znaczną poprawę przeżycia chorych na szpiczaka plazmocyтового, dzięki zastosowaniu leków immunomodulujących, inhibitorów proteasomu i przeciwciał anti-CD38 na początkowym etapie leczenia. Pomimo to, szpiczak mnogi nadal pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną, a wyniki leczenia są gorsze w każdym kolejnym nawrocie (*Jamrozia 2020, Shah 2022a, PGSz 2022/2023*).

Celem leczenia szpiczaka plazmocyтового, zarówno przy rozpoznaniu, jak i w nawrocie, jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia. Wybór leczenia pierwszego rzutu zależy od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku kostnego. U osób, u których jest to możliwe, stosuje się leczenie mieloablacyjne wspomagane przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych. U pozostałych pacjentów należy zastosować jeden z dwu- lub trójkowych schematów leczenia, uwzględniających podstawowe grupy leków stosowane w leczeniu szpiczaka mnogiego. Na etapie choroby odpornej lub nawrotowej terapia opiera się głównie na schematach trójkowych, wykorzystujących inhibitory proteasomów (karfilzomib, bortezomib, iksazomib), leki immunomodulujące (lenalidomid, pomalidomid) i przeciwciała monoklonalne (daratumumab, izatuksymab, elotuzumab) z glikokortykosteroidami (przede wszystkim: deksametazon). W niektórych przypadkach stosowane schematy terapeutyczne obejmują także wenetoklaks lub selineksor. Alternatywnie, proponowane są schematy dwulekowe oparte na wymienionych powyżej lekach. W ostatnim czasie, u pacjentów z chorobą zaawansowaną rekomenduje się także stosowanie wybranych konjugatów lek-przeciwciało (belantamab mafodotin), przeciwciał bispecyficznych (teklistamab) lub terapii CAR-T (idekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel). U chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocyтовым zalecane w wytycznych klinicznych, w tym w polskich, są przede wszystkim terapie CAR-T lub schematy trójkowe uwzględniające nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne). Stosowanie produktu Abecma (idekabtagen wikleucel) w 3 i kolejnych liniach leczenia rekomendowane jest w wytycznych klinicznych NCCN, a w PGSz i IMWG od 4 linii leczenia (*NCCN 1.2025, PGSz 2022/2023, IMWG 2024a*). Wytyczne pozycjonują idekabtagen wikleucel jako jedną z terapii preferowanych.

Dla polskich pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 18/09/2024), objęte są wybrane trójkowe oraz dwulekowe schematy, zawierające leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu i przeciwciała anti-CD38. Wszystkie spośród tych schematów leczenia są dedykowane pacjentom dorosłym, z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2). Kolejne wielolekowe schematy terapeutyczne (uwzględniające wymienione powyżej klasy leków, a także bendamustynę, cisplatynę, cyklofosfamid i inne) są udostępniane pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w ramach katalogu chemioterapii i/lub listy aptecznej. Ponadto, w ostatnim czasie, refundacją objęty został teklistamab, dostępny w ramach wspomnianego programu lekowego dla pacjentów, ze stanem sprawności ECOG 0-1, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 linie leczenia szpiczaka plazmocytowego (w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38) (MZ 18/09/2024).

Pomimo obserwowanego w ostatnim czasie postępu w leczeniu i wydłużeniu przeżycia chorych ze szpiczakiem mnogim, nadal pozostaje on chorobą nieuleczalną. O ile u większości chorych możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie pierwszoliniowe, często przekraczającej 3 lata, to u wielu pacjentów ostatecznie dochodzi do nawrotu choroby. Najczęściej w przebiegu choroby obserwuje się kilka następujących po sobie remisji i nawrotów, a czas trwania odpowiedzi na leczenie skraca się po każdym kolejnym nawrocie lub progresji. Kolejne terapie usuwają kłony lekowrażliwe, zwalniając tym samym zasoby niszy szpikowej dla klonów bardziej agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu. Z czasem, mutacje kumulujące się w komórkach nowotworowych prowadzą do dalszej progresji choroby i rozwoju oporności na dostępne terapie. Implikuje to konieczność sekwencyjnego stosowania terapii o możliwie jak najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka oraz powoduje, że kolejne nawroty stają się coraz trudniejsze do leczenia. U pacjentów z chorobą zaawansowaną, którzy otrzymali już trzy podstawowe grupy leków, możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne są ograniczone (ze względu na rozwój oporności na dostępne leki, a także narastanie działań niepożądanych wcześniejszych terapii). U tych chorych, wskaźniki odpowiedzi na leczenie standardowe są niezadowalające, obserwuje się stosunkowo krótkie przeżycie tych chorych (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosząca od 3 do 5 miesięcy, przeżycia całkowite nieprzekraczające 13 miesięcy). Dodatkowo, u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim utrzymują się nawracające i dotkliwe objawy chorobowe, obejmujące schorzenia kości, ból, zmęczenie i nawracające zakażenia. Przewlekłe utrzymujące się dolegliwości bólowe oraz zmęczenie prowadzą do ograniczeń w funkcjonowaniu pacjentów i pogorszenia ogólnej jakości życia. Widoczna jest zatem niezaspokojona potrzeba kliniczna dostępu do nowych opcji terapeutycznych, o alternatywnych mechanizmach działania,

pozwalających na poprawę wyników leczenia pacjentów, którzy otrzymali podstawowe klasy leków stosowane w leczeniu MM. Jedną z innowacyjnych metod terapii rekomendowanych dla tej grupy chorych jest terapia CAR-T idekabtagenem wikleucelu (ide-cel) (*Raport Takeda 2020, Delforge 2022, Shah 2022a, PGSz 2022/2023, Rodriguez-Otero 2023, IMF 2024*).

Idekabtagen wikleucel (produkt Abecma) to zmodyfikowany genetycznie autologiczny produkt na bazie komórek zawierający limfocyty T transdukowane *ex vivo* przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentiwirusowego (ang. *lentiviral vector*, LVV), kodującego chimeryczny receptor antygeny (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR), który rozpoznaje antygen dojrzewania komórek B (ang. *B cell maturation antigen*, BCMA), obejmujący pochodzący od myszy, jednołańcuchowy fragment zmienny (ang. *single-chain variable fragment*, scFv) skierowany przeciwko ludzkiemu BCMA, połączony z domeną kostymulującą 4-1BB i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta. Idekabtagen wikleucel jest zarejestrowany w Europie we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia (*ChPL Abecma 2024*).

Wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii idekabtagenem wikleucelu (produkt leczniczy Abecma) w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy u których stosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Leczenie opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego opiera się głównie na schematach trój- lub dwulekowych, wykorzystujących inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne. Należy zaznaczyć, że w zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej 2022/2023 (*PGSz 2022/2023*) wskazuje się, że ze względu na mnogość schematów leczenia i ograniczone możliwości porównania dostępnych terapii, niemożliwe jest sformułowanie jednolitego schematu postępowania dla chorych z rMM, a wybór terapii dla danego pacjenta powinien być zindywidualizowany (informacje zgodne z innymi wytycznymi praktyki klinicznej). Z tego względu jako komparator w niniejszej analizie wskazano standardową praktykę kliniczną tj. schematy leczenia rekomendowane w wytycznych klinicznych, ze szczególnym uwzględnieniem schematów dostępnych dla polskich pacjentów. Jako właściwy komparator w niniejszej analizie należy wskazać również przeciwciało bispecyficzne teklistamab (wyłącznie w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 3 linie leczenia szpiczaka plazmocytozy – zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi i warunkami refundacji dla teklistamabu).

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono badanie *KarMMa-3*. Jest to randomizowane badanie kliniczne III fazy, w którym wzięło udział 386 pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali trzy podstawowe grupy leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego (dopuszczano otrzymanie od dwóch do czterech schematów leczenia). Pacjentów losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy ide-cel (n=254) lub do grupy otrzymującej jeden z pięciu standardowych schematów leczenia (n=132). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS). W momencie końcowej analizy PFS, mediana okresu obserwacji wyniosła 30,9 miesiąca. Uzyskane wyniki wskazywały, że terapia ide-cel znacząco wydłużyła czas przeżycia bez progresji choroby lub zgonu, w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia (mediana PFS: 13,8 vs 4,4 miesiąca; HR: 0,49 (95% CI: 0,38; 0,63). Obserwowane korzyści z leczenia ide-celem w zakresie PFS utrzymywały się niezależnie od liczby wcześniejszych schematów leczenia, przy czym największy efekt odnotowano u pacjentów, którzy otrzymali dwa wcześniejsze schematy leczenia (mediana PFS: 16,2 vs 4,8 miesiąca). Do drugorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności należały m.in. ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) i przeżycie całkowite (OS). Uzyskane wyniki wskazywały na przewagę terapii ide-cel nad standardowymi schematami leczenia w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie, ORR (71% vs 42%) oraz dla odpowiedzi całkowitej lub rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (44% vs 5%). Interpretacja wyników dotyczących przeżycia całkowitego była utrudniona z powodu możliwości przejścia pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie ide-cel po progresji choroby (56% pacjentów). Jednakże w dwóch analizach, w których uwzględniono tę możliwość wykazano przewagę terapii ide-cel na leczeniem standardowym w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS). W badaniu oceniono również wpływ stosowanego leczenia na jakość życia (HRQoL) przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L. Pacjenci otrzymujący ide-cel wykazywali poprawę HRQoL w porównaniu z grupą kontrolną. Profil bezpieczeństwa terapii ide-cel zaobserwowany w badaniu *KarMMa-3* był zgodny z wcześniejszymi danymi. Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane z terapią ide-cel występowały wczesnie po wlewie, i obejmowały cytopenie oraz zakażenia bakteryjne. Częstość występowania ciężkich cytopenii zmniejszała się z czasem, a wszystkie zdarzenia były w dużej mierze możliwe do opanowania. Częstość występowania zakażeń bakteryjnych (dowolnego stopnia nasilenia) zmniejszała się z czasem, podczas gdy częstość występowania zakażeń wirusowych utrzymywała się na zbliżonym poziomie. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa związanych z terapią ide-cel.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu zidentyfikowano również wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, oceniające idekabtagen wikleucel (ide-cel) w leczeniu pacjentów z nawracającym, opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 schematy leczenia,

w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38 oraz u których stwierdzono oporność na ostatnią stosowaną terapię – badanie *KarMMA*. Uzyskane wyniki wskazywały na wysoką skuteczność ide-cel w zakresie: odpowiedzi na leczenie (ORR: 73%), przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana PFS: 8,6 mies.), przeżycia całkowitego (mediana OS: 24,8 mies.) i czasu trwania odpowiedzi (mediana DoR: 10,9 mies.). W analizie uwzględniającej zależność efektów leczenia od zastosowanej dawki ide-cel. obserwowano utrzymywanie się korzyści z terapii, bez względu na dawkę ide-cel, chociaż przy zastosowaniu najwyższej dopuszczalnej dawki (450×10^6 limfocytów T z ekspresją CAR we wlewie) efekt był największy. W analizie jakości życia, prowadzonej w oparciu o kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L, wykazano poprawę funkcjonowania chorych i zmniejszenie nasilenia objawów, takich jak dolegliwości bólowe i zmęczenie. Profil działań niepożądanych terapii ide-cel był zgodny z wcześniej raportowanymi danymi. Pomimo wysokiej częstości występowania CRS i neurotoksyczności, zdarzenia w 3 stopniu nasilenia lub wyższym były rzadkie. Toksyczność hematologiczna występowała często, jednak ustępowała w stosunkowo niedługim czasie po otrzymaniu leczenia.

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano również badanie *CRB-401*. Jest to badanie I fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność ide-cel u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których nowotwory wykazują ekspresję antygenu dojrzewania limfocytów B (BCMA). Głównym celem fazy eskalacji dawki było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) oraz określenie zalecanej dawki do stosowania w badaniach II fazy (RP2D), prowadzono również ocenę bezpieczeństwa i skuteczności analizowanej interwencji. W części rozszerzenia dawki celem było potwierdzenie bezpieczeństwa dawki wybranej w części pierwszej badania. Zarówno w analizie wstępnej, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 11,3 mies., jak i w analizie przeprowadzonej po 18 miesiącach obserwacji, zaobserwowano wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie ide-cel, w tym wysokie odsetki odpowiedzi całkowitej (sCR i CR). Profil bezpieczeństwa ide-cel w badaniu *CRB-401* był akceptowalny, a zdarzenia niepożądane były zazwyczaj możliwe do opanowania. Większość AEs była związana z mielosupresją lub CRS, które są typowymi powikłaniami terapii CAR-T. Co istotne, odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak CRS i neurotoksyczność 3-4 stopnia, był stosunkowo niski.

W wyniku przeglądu systematycznego, zidentyfikowano dodatkowo trzy analizy, prezentujące porównania pośrednie terapii ide-cel z leczeniem standardowym (SoC), w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. Ze względu na dużą liczbę potencjalnych komparatorów wchodzących w zakres leczenia standardowego, pomimo dostępności wiarygodnego badania RCT opisano również te wyniki. We wszystkich analizach ze strony ide-cel wykorzystano jednoramienne badanie *KarMMA*, które porównywano z jednym z retrospektywnych badań obserwacyjnych

oceniających różnorodne terapie standardowe, stosowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *KarMMa-RW* lub *MAMMOTH*. Następnie, porównywane populacje dopasowywano pod względem wybranych czynników prognostycznych za pomocą odpowiednich metod statystycznych. We wszystkich analizach odnotowano spójne wyniki, wskazujące na istotną przewagę terapii ide-cel nad SoC w zakresie osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. Ponadto, wśród pacjentów leczonych ide-cel zaobserwowano istotnie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie standardowe.

Zidentyfikowano dwa źródła pozwalające na porównanie skuteczności terapii ide-cel z teklistamabem: nieopublikowaną analizę MAIC, udostępnioną przez Zleceniodawcę oraz badanie RWE, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei, we wspomnianym badaniu RWE porównywano dwie kohorty: pacjentów, u których zastosowano terapię CAR-T ide-cel, bez leczenia teklistamabem vs pacjentów, leczonych teklistamabem, którzy nie otrzymali terapii CAR-T. Wyniki przeprowadzonej przez autorów analizy wskazywały na istotnie niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny po otrzymaniu ide-cel w porównaniu do leczenia teklistamabem. W analizie bezpieczeństwa, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami (ide-cel vs teklistamab) w częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych: CRS i ICANS.

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano liczne badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWE); oceniające terapię ide-cel u pacjentów z RRMM. Odnalezione badania przeprowadzono w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA, Europie, w tym Francji, Niemczech i Szwajcarii. Wyniki zidentyfikowanych badań RWE potwierdzają ogólnie korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa obserwowany w badaniach rejestracyjnych. Analizy te wykazały wysokie wskaźniki odpowiedzi, sięgające 93% ORR i 48% CR, co potwierdza skuteczność ide-cel w tej populacji pacjentów. Jednakże

mediana PFS wahała się od 5,3 do 14,8 miesiąca, a mediana OS od 12,5 do 26,9 miesiąca, co sugeruje, że czynniki specyficzne dla pacjenta i choroby mogą wpływać na długotrwałe korzyści terapii. Co istotne, pacjenci z chorobą pozaszpikową konsekwentnie wykazywali gorsze wyniki w zakresie PFS i OS. Znaczenie choroby pozaszpikowej jako niekorzystnego czynnika prognostycznego podkreśla potrzebę prowadzenia dalszych badań nad optymalizacją strategii leczenia w tej podgrupie pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z profilem znanym z badań rejestracyjnych, z wysoką częstością występowania CRS (81-96%), ale niskim odsetkiem ciężkich przypadków (2-8%). Podobnie, neurotoksyczność była zgłaszana u 12,5-28% pacjentów, odsetkiem zdarzeń ciężkich był niewielki (3-6%). Toksyczność hematologiczna, w tym cytopenie 3-4 stopnia, była częstym działaniem niepożądanym, szczególnie nasilonym u pacjentów z niewydolnością nerek w krótkim okresie po wlewie ide-cel. Częste były również zakażenia, zwłaszcza wirusowe, co wskazuje na potrzebę ścisłego monitorowania i profilaktyki infekcji u pacjentów leczonych ide-cel.

Badania RWE dostarczają cennych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu ide-cel w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Chociaż istnieją pewne ograniczenia związane z retrospektywnym charakterem badań, uzyskane wyniki potwierdzają dane z badań rejestracyjnych i podkreślają potencjał ide-cel jako skutecznej opcji terapeutycznej dla pacjentów z rrMM, którzy wyczerpali standardowe opcje leczenia. Profil bezpieczeństwa terapii ide-cel jest akceptowalny, a ciężkie działania niepożądane (o nasileniu przynajmniej 3 stopnia), takie jak CRS i neurotoksyczność, są rzadkie.

Terapia CAR-T produktem idekabtagen wikleucel (ide-cel) to innowacyjna metoda immunoterapii, zarejestrowana w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych wykazano wyższą skuteczność terapii ide-cel względem standardowych schematów leczenia oraz porównywalne (lub lepsze) efekty terapeutyczne ide-cel w porównaniu do teklistamabu w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Profil działań niepożądanych ide-cel był zgodny z oczekiwaniami dla terapii CAR-T, a najczęstsze działania niepożądane były możliwe do opanowania. Ze względu na fakt, że pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali już lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, stanowią grupę o wysokim obciążeniu chorobą i złym rokowaniu, a jednocześnie z ograniczonymi możliwościami leczenia, istnieje niezaspokojona potrzeba dostępu do nowych opcji terapeutycznych, pozwalających na poprawę wyników leczenia tych chorych. Odpowiedź na te potrzeby stanowiłoby objęcie finansowaniem terapii ide-cel we wnioskowanej populacji. Zwiększyłoby to

możliwości leczenia tych pacjentów, przez udostępnienie im innowacyjnej metody terapii ukierunkowanej na komórki nowotworowe, o mechanizmie działania odmiennym od pozostałych dostępnych leków, co mogłoby przełamać oporność klonów nowotworowych. Terapia ide-cel daje szansę na poprawę przeżycia i jakości życia pacjentów z rrMM, co wykazano w badaniach klinicznych. Co więcej, terapia ide-cel, będąc jednorazowym zabiegiem, pozwala na uniknięcie przewlekłych skutków ubocznych związanych z długotrwałym stosowaniem innych terapii, co stanowi istotną poprawę komfortu życia pacjentów.

17 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją *KarMMa-3*, które bezpośrednio porównywało ide-cel z terapią standardową, w ramach której podawano jeden z pięciu wybranych wcześniej schematów: DPd, DVd, IRd, EloPd, Kd, była to jednak poprawnie zaprojektowana, odpowiednio duża, międzynarodowa próba kliniczna o wysokiej jakości. W badaniu zaprezentowano porównanie ide-cel ogółem z terapią standardową według uznania badacza, na podstawie indywidualnego stanu pacjenta i wcześniejszej historii leczenia, a nie z poszczególnymi schematami takiego leczenia, schematy wchodzące w grupę SOC odpowiadają natomiast wytycznym klinicznym i polskim warunkom refundacyjnym.
- Odnaleziono dodatkowo porównania pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) dla ide-cel vs SOC (*Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022*, materiały nieopublikowane od firmy). Ze względu na dużą liczbę potencjalnych komparatorów wchodzących w zakres leczenia standardowego, pomimo dostępności wiarygodnego badania RCT, opisano również te wyniki. Metoda MAIC pozwala na bardziej wiarygodne porównanie pośrednie wybranych interwencji, gdyż umożliwia zmniejszenie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w istotnych charakterystykach wejściowych, mających duży wpływ na analizowany efekt.
- Odnaleziono także 2 badania bez randomizacji: jedno z nich było eksperymentalną próbą fazy 1, *CRB-401*, oceniającą pojedyncze podanie ide-cel w różnych dawkach oraz wstępny profil toksyczności immunoterapii komórkowej ukierunkowanej na BCMA u pacjentów z rrMM, natomiast drugie, *KarMMa*, jednoramiennym eksperymentalnym badaniem fazy 2, mającym na celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel u pacjentów z rrMM.
- Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ide-cel vs teklistamabem (przeciwciało bispecyficzne), dostępna była natomiast nieopublikowana analiza MAIC prezentująca takie porównanie oraz ocena porównawcza na podstawie danych RWE, potwierdzająca te wyniki.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania *KarMMa-3*:

- Badanie *KarMMa-3* było badaniem otwartym, prowadzonym bez zaślepienia stosowanej interwencji, co oznacza, że zarówno pacjenci, jak i badacze wiedzieli, jaki rodzaj leczenia otrzymują. Mogło to wpłynąć na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, zwłaszcza w przypadku subiektywnych punktów końcowych, takich jak jakość życia czy bezpieczeństwo. Brak zaślepienia wynikał z natury interwencji, wlewu ide-cel, którego nie dało się ukryć przed pacjentem ani lekarzem. Jednak należy zaznaczyć, że przetwarzanie danych i ocena odpowiedzi na leczenie były wykonywane w sposób zaślepiiony przed zablokowaniem bazy danych w celu przeprowadzenia analizy głównej. Zespół kliniczny sponsora nie był świadomy przydziału leczenia podczas przeglądania danych. Personel zespołu badawczego, taki jak statystycy i programiści statystyczni, a także członkowie IRC zaangażowani w przetwarzanie danych i ocenę odpowiedzi na leczenie, nie byli świadomi stosowanej interwencji. Wyznaczono jednego programistę statystycznego, który wykonał niezaślepiiony transfer danych.
- Pewnym ograniczeniem badania *KarMMa-3* była możliwość zastosowania terapii pomostowej. Pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej ide-cel mogli wymagać terapii pomostowej w trakcie procesu wytwarzania ide-cel. W ramach terapii pomostowej chorzy mogli otrzymać maksymalnie jeden cykl jednego z pięciu schematów leczenia (DPd, DVd, IRd, Kd, EloPD – takie jak stosowane leczenie w grupie kontrolnej). Skuteczność terapii pomostowej mogła różnić się między pacjentami, co mogło również wpłynąć na wyniki badania. Co więcej, protokół wymagał 14-dniowego okresu wypłukiwania (*washout*) między terapią pomostową a chemioterapią limfodeplecyjną, co stanowiło dodatkowe wyzwanie w przypadku pacjentów z szybko postępującą chorobą.
- Znaczącym ograniczeniem w badaniu *KarMMa-3* była możliwość zmiany interwencji w grupie SOC – chorzy z tej grupy po wystąpieniu potwierdzonej przez IRC progresji choroby mogli otrzymać ide-cel, co może utrudniać interpretację wyników dotyczących całkowitego przeżycia oraz zaniżać wielkość efektu względem komparatora. Należy zwrócić uwagę, że do momentu drugiego odcięcia danych (28.04.2023) aż 56% (74/132) pacjentów w ramieniu SOC otrzymało ide-cel jako kolejną terapię po potwierdzonej przez niezależną komisję progresji choroby, już 2,9 miesiąca od randomizacji (mediana 8,1 mies.; zakres: 2,9-36,7; IQR: 5,3-16,3), co mogło w obniżyć wielkość widocznego efektu ide-cel na wydłużenie życia chorych. Potwierdzają to przeprowadzone analizy uwzględniające dopasowanie na *crossover*, które wykazały korzystny trend

wskazujący na wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących ide-cel w porównaniu z terapią standardową.

- Ponadto pewnym ograniczeniem w badaniu *KarMMA-3* był brak końcowych wyników analizy przeżycia całkowitego, ponieważ uniemożliwia ostateczne wnioskowanie na ten temat względnego efektu między ocenianymi interwencjami. Jednocześnie brak końcowych wyników przeżycia i brak wymaganej liczby zdarzeń wskazuje na bardzo dobre wyniki OS w trakcie terapii ide-cel, która powoduje znaczące wydłużenie życia leczonych pacjentów. Jest to zaletą terapii CAR-T z uwagi na spodziewane długie przeżycie lub nawet wyleczenie części chorych z wielonawrotowym przebiegiem choroby i bardzo poważnym rokowaniem.

Ograniczenia badania *KarMMA*:

- Badanie *KarMMA* zostało przeprowadzone w schemacie jednoramiennym – bez grupy kontrolnej i bez zaślepienia. Jednak, była to próba wieloośrodkowa, wysokiej jakości (badanie oceniono na 7/8 punktów w skali NICE), o stosunkowo długim okresie obserwacji (mediana obserwacji: 24,8 mies.). Cel badania został jasno określony, przeprowadzono oszacowanie wielkości próby wymaganej do testowania zaplanowanych hipotez, a w analizie uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe. Ocena pierwszorzędnego punktu końcowego (ORR) była prowadzona przez niezależny komitet ds. oceny odpowiedzi (IRC), zgodnie z powszechnie uznanymi kryteriami IMWG. Analiza pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa również została przeprowadzona w prawidłowy sposób.
- Podstawową analizę skuteczności ide-cel przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel, obejmującej 128 spośród 140 chorych włączonych do badania (91,4%). 12 chorych nieuwzględnionych w analizie zakończyło udział w badaniu przed otrzymaniem wlewu ide-cel (tylko u jednego pacjenta było to spowodowane niepowodzeniem wytwarzania produktu leczniczego, a u pozostałych 11 uczestników decyzją lekarza lub pacjenta, występowaniem AEs, progresją choroby lub zgonem). W ramach analizy pierwszorzędnego punktu końcowego (ORR) przedstawiono wyniki dla populacji obejmującej wszystkich 140 chorych włączonych do badania, w której uzyskano wyniki spójne z wynikami analizy głównej.
- Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Abecma (idekabtagen wikleucel), produkt leczniczy podawany w infuzji powinien zawierać dyspersję od 260 do 500×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, zawieszonych w roztworze kriokonserwującym. Natomiast, w protokole badania *KarMMA* dopuszczano stosowanie ide-cel w następujących dawkach docelowych: 150×10^6 , 300×10^6 oraz 450×10^6 komórek CAR+ T we wlewie. Dawka docelowa

równa 150×10^6 komórek CAR+ T nie jest objęta zakresem dawki dopuszczalnym zgodnie z ChPL. Należy jednak zaznaczyć, że taką dawkę otrzymało jedynie 4 spośród 128 analizowanych pacjentów (3,1%), a u wszystkich pozostałych pacjentów zastosowano ide-cel w dawce docelowej wynoszącej 300×10^6 komórek CAR+ T lub 450×10^6 komórek CAR+ T (odpowiednio: 54,7% oraz 42,2%). Dodatkowo, dla większości istotnych klinicznie punktów końcowych (analiza skuteczności: odpowiedź na leczenie – ORR, CRR i najlepsza odpowiedź na leczenie, DoR, PFS, OS; analiza bezpieczeństwa: CRS, neurotoksyczność, cytopenie) dostępne były wyniki wyodrębnione dla poszczególnych dawek docelowych: 150×10^6 , 300×10^6 oraz 450×10^6 komórek CAR+ T.

- Część danych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych – dotyczy to dodatkowych danych dla analizy pierwotnej, niezamieszczonych w publikacji pełnotekstowej (*Munshi 2021*) oraz wyników analiz, przeprowadzonych przy dłuższych okresach obserwacji.
- Zgodnie z protokołem badania, w razie potrzeby, w okresie potrzebnym do wytworzenia gotowego produktu leczniczego, tj. pomiędzy zabiegiem leukaferozy a rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej podawanej przed wlewem ide-cel, dopuszczano stosowanie leczenia pomostowego – taką terapię zastosowano u 88% pacjentów włączonych do badania. U poszczególnych chorych stosowano różne grupy leków, najczęściej: glikokortykosteroidy, inhibitory proteasomu, leki alkilujące, przeciwciała monoklonalne i leki immunomodulujące. Skuteczność terapii pomostowej mogła różnić się między pacjentami, co mogło wpłynąć na wyniki badania. Dodatkowo, wymagano 14-dniowego okresu wypłukiwania pomiędzy terapią pomostową a chemioterapią limfodeplecyjną, co stanowiło dodatkowe wyzwanie w przypadku pacjentów z szybko postępującą chorobą.

Ograniczenia porównań pośrednich ide-cel vs SoC (analizy *Jagannath 2021*, *Maciel 2024*, *Shah 2022a*):

- Badanie *KarMMA-RW*, wykorzystane w analizach *Jagannath 2021* i *Maciel 2024*, zostało zaprojektowane w taki sposób, aby charakterystyka ocenianej populacji była zbliżona do cech pacjentów z badania *KarMMA* (m.in. w tym celu na etapie kwalifikacji pacjentów do wspomnianego badania obserwacyjnego zastosowano kryteria selekcji zbliżone do wymagań określonych dla pacjentów włączanych do *KarMMA*). Z tego względu charakterystyka populacji ocenianej w badaniu *KarMMA-RW* może nie odzwierciedlać w pełni rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia standardowego RRMM.
- W analizie *Shah 2022a* w porównaniu uwzględniono badania *KarMMA* i *MAMMOTH*. Jednak, kryteria selekcji do badań nie były w pełni zgodne. Do obu badań kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem RRMM, u których stwierdzono oporność na ostatnią linię leczenia, jednak

obserwowano różnice w wymaganiach dotyczących rodzaju wcześniej stosowanych terapii (KarMMa: wcześniejsze otrzymanie ≥ 3 schematów leczenia, w tym leku immunomodulującego, inhibitora proteasomu i przeciwciała anty-CD38, ze stwierdzoną opornością na ostatni schemat leczenia; MAMMOTH: wcześniejsze leczenie daratumumabem, lub izatuksymabem, z opornością na jeden z wymienionych leków; brak innych kryteriów dotyczących wcześniejszego leczenia). Dodatkowo, należy zauważyć, że kryteria selekcji pacjentów do badania MAMMOTH zostały sformułowane dość ogólnie, co jest jednak charakterystyczne dla większości badań prowadzonych w oparciu o dane pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

- W badaniach *KarMMa-RW* i *MAMMOTH*, dane dotyczące niektórych charakterystyk leczonych pacjentów raportowano w bardzo ograniczonym zakresie, co uniemożliwiało porównanie i skorygowanie prowadzonych analiz o te czynniki i stwarzało ryzyko zakłócenia uzyskanych oszacowań. Dodatkowo, negatywnie na wiarygodność uzyskanych wyników mogły wpłynąć inne nieznanne czynniki zakłócające, niezidentyfikowane przez autorów, niemożliwe do kontrolowania.
- W obu badaniach RWE uwzględnionych w analizach *Jagannath 2021*, *Maciel 2024*, *Shah 2022a* – *KarMMa-RW* i *MAMMOTH* pacjenci stosowali wiele różnorodnych terapii, co odzwierciedla brak jednego uznanego schematu leczenia RRMM, stosowanego w praktyce klinicznej. Co więcej, w obu przypadkach nie wymieniono wszystkich terapii stosowanych przez analizowanych pacjentów, a jedynie te, które były stosowane najczęściej.
- Ze względu na metodykę badań *KarMMa-RW* i *MAMMOTH* (badania retrospektywne, prowadzone w oparciu o dane zaczerpnięte z rejestrów danych medycznych), ograniczona była możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Jest to szczególnie istotne w kontekście potwierdzenia uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR), która zgodnie z kryteriami IMWG, wymaga biopsji szpiku kostnego. Tymczasem takie informacje zazwyczaj nie są dostępne w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki.
- W części analizowanych badań uwzględniono dane z stosunkowo krótkiego okresu obserwacji. Jest to szczególnie zauważalne w badaniu *KarMMa* (mediana obserwacji 10,2 mies.). W analizie *Jagannath 2021* wykorzystane dane z badania *KarMMa*, dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Aktualnie dostępne są już dane z dłuższego okresu obserwacji (mediana 24,8 mies.), jednak w momencie analizy *Jagannath 2021* dane te były jeszcze niedostępne.
- Definicje punktów końcowych w porównywanych badaniach, uwzględnionych w analizach *Jagannath 2021*, *Maciel 2024*, *Shah 2022a*, w większości przypadków były zgodne. Jednak, w analizie *Shah 2022a*, wykorzystującej wyniki badań *KarMMa* i *MAMMOTH* obserwowano pewne rozbieżności pomiędzy analizowanymi badaniami dot. definicji OS. W badaniu *KarMMa* OS

definiowano jako czas od otrzymania wlewu ide-cel do zgonu z dowolnej przyczyny (dla populacji leczonej ide-cel) oraz czas od leukaferozy do zgonu z dowolnej przyczyny (dla populacji ogólnej, bez względu na otrzymanie leczenia). Z kolei, w badaniu *MAMMOTH*, OS definiowano jako czas od stwierdzenia progresji choroby podczas stosowania poprzedniego leczenia (daratumumab lub iksatyzumab) do zgonu z dowolnej przyczyny. Ze względu na tak skonstruowane definicje, uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością, mając na uwadze możliwość niedoszacowania efektu ide-cel.

- Ograniczeniem części analiz była dostępność jedynie zagregowanych, opublikowanych danych dla jednego z porównywanych badań (*MAMMOTH* – w analizie *Shah 2022a*), chociaż większą wiarygodność zapewniają analizy wykorzystujące wyłącznie indywidualne dane pacjentów.

Ograniczenia porównań pośrednich ide-cel vs tecli ([REDACTED]):

- Wyniki przeprowadzonej przez autorów analizy nie zostały opublikowane, odpowiednie materiały są dostępne jedynie w postaci niepublikowanych danych, dostarczonych przez Zleceniodawcę.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia badań RWE:

- Analizowane badania RWE (z jednym wyjątkiem) opierają się na danych zebranych retrospektywnie (z baz danych, rejestrów szpitalnych, elektronicznych kart pacjentów), co zwiększa błąd selekcji i niekompletności danych (jest to wyraźnie widoczne w prezentowanych charakterystykach wyjściowych pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach), a także utrudnia ocenę heterogeniczności włączonej populacji;

- Włączone badania RWE mogły uwzględniać powtarzających się pacjentów – można to podejrzewać na podstawie faktu, że niektóre badania (zwłaszcza te prowadzone w USA) obejmowały te same ośrodki (np. 11 ośrodków w USA uczestniczyło w badaniach *Ferreri 2023*, *Hansen 2023*, *Sidana 2024* i *Zanwar 2024*), a badania prowadzono w podobnym okresie (rekrutacja pacjentów trwała od 2021 do 2022 roku). Istnieje więc duże prawdopodobieństwo, że w różnych badaniach mogli uczestniczyć powtarzający się pacjenci. W związku z tym przyjęto analizę wyników nie bezpośrednio dla poszczególnych badań, ale dla krajów, w którym były prowadzone – na tej podstawie wyróżniono badania z USA, Niemiec, Francji, Szwajcarii oraz z bazy danych FAERS;
- Brak szczegółowych kryteriów selekcji w badaniach RWE uniemożliwia pełne porównanie badań między sobą oraz ocenę, czy włączana populacja spełnia kryteria włączenia do programu lekowego. Jednak w badaniach tych uczestniczy szersza niż w eksperymentalnych badaniach klinicznych populacja, która w dużej mierze odzwierciedla rzeczywistą populację, która będzie leczona ocenianą w raporcie terapią. Należy jednak nadmienić, że populacje uwzględnione w badaniach RWE nie w pełni odpowiadały populacji kwalifikującej się do programu lekowego – w badaniach część chorych miała status sprawności ECOG większy lub równy 2, podczas gdy w PL mogą wziąć udział tylko chorzy o ECOG 0 lub 1; co więcej część chorych (zwłaszcza w badaniach amerykańskich) była wcześniej leczona terapią anty-BCMA;
- Dane z FAERS, wykorzystane w badaniu *Gong 2024*, pochodzą z systemu spontanicznych zgłoszeń, co oznacza, że nie można na ich podstawie wyciągać jednoznacznych wniosków na temat związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a działaniem niepożądanym. W bazie tej oprócz informacji o jednostce chorobowej, dostępne są jedynie dane dotyczące wieku i płci pacjenta, u którego wystąpiło zdarzenie, nie jest więc możliwe ustalenie, czy stosowane leczenie było bezpośrednią przyczyną wystąpienia AEs, czy może do jego wystąpienia przyczyniły się jakieś indywidualne cechy kliniczne pacjenta (np. choroby towarzyszące lub stosowane leczenie dodatkowe).

18 Wnioski końcowe

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych szpiku kostnego. Pomimo obserwowanego w ostatnim czasie postępu w leczeniu i wydłużeniu przeżycia chorych, nadal pozostaje on chorobą nawrotową i nieuleczalną. Terapia szpiczaka opornego lub nawrotowego opiera się na schematach trój- lub dwulekowych, wykorzystujących inhibitory, leki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne. Jednak, u pacjentów, którzy otrzymali już trzy podstawowe klasy leków, możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne są ograniczone (ze względu na rozwój oporności na dostępne leki i narastanie działań niepożądanych wcześniejszych terapii). U tych chorych, wskaźniki odpowiedzi na leczenie standardowe są niezadowalające, a rokowanie jest niekorzystne.

Idekabtagen wikleucel (ide-cel, produkt Abecma) to terapia CAR-T, skierowana przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA), przeznaczona do leczenia dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Terapia ide-cel charakteryzuje się znamienne wyższą skutecznością w porównaniu do standardowych schematów stosowanych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового, co wykazano w dużym, wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją, bezpośrednio porównującym te interwencje. Wnioski te potwierdzają także opublikowane skorygowane porównania pośrednie. Profil bezpieczeństwa ide-cel był zgodny z oczekiwaniami dla terapii CAR-T, a najczęstsze działania niepożądane były możliwe do opanowania. Dostępne dane bazujące na skorygowanym porównaniu pośrednim oraz porównawczych wynikach obserwowanych w praktyce klinicznej wskazują również na lepsze efekty terapeutyczne ide-cel w porównaniu do przeciwciała bispecyficznego – teklistamabu. Analizy w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWE) potwierdzają korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel obserwowany w badaniach klinicznych.

Objęcie finansowaniem ide-cel we wnioskowanej populacji, zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, zwiększyłoby możliwości leczenia tych pacjentów, przez udostępnienie im innowacyjnej metody terapii ukierunkowanej na komórki nowotworowe, o mechanizmie działania odmiennym od pozostałych dostępnych leków, co mogłoby przełamać oporność klonów nowotworowych. Terapia ide-cel oferuje pacjentom z rMM szansę na wydłużenie przeżycia, uzyskanie lepszej kontroli choroby oraz poprawę jakości życia. Co więcej, terapia ide-cel, będąc jednorazowym zabiegiem, pozwala na uniknięcie przewlekłych

skutków ubocznych związanych z długotrwałym stosowaniem innych terapii oraz poprawę komfortu życia pacjentów.

19 Załączniki

19.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 156. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *KarMMA-3*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KarMMA-3	
Oceniane porównanie	ide-cel vs SOC	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS), Przeżycie całkowite (OS), Odpowiedź obiektywna (ORR), Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL), Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT), z uwzględnieniem stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z przydzieloną w wyniku randomizacji grupą (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	PFS analizowano w populacji ITT. Bezpieczeństwo analizowano w populacji bezpieczeństwa, obejmującej pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		populacja ta stanowiła znaczną większość populacji ITT (250/254, 98,4% w grupie ide-cel oraz 126/132, 95,5% w grupie SOC).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie (w PFS, OS, ORR); Tak (w HRQoL, bezpieczeństwie)	Personel zespołu badawczego, taki jak statystycy i programiści statystyczni, a także członkowie IRC zaangażowani w przetwarzanie danych i ocenę odpowiedzi na leczenie, nie byli świadomi stosowanej interwencji. Ocena przeżycia całkowitego była oparta na obiektywnym zdarzeniu (zgon pacjenta). Personel zespołu badawczego, taki jak statystycy i programiści statystyczni, a także członkowie IRC zaangażowani w przetwarzanie danych i ocenę odpowiedzi na leczenie, nie byli świadomi stosowanej interwencji, a ocena odpowiedzi wykonywana była według obiektywnych kryteriów.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie (w PFS, OS, ORR); Częściowo Tak (w HRQoL, bezpieczeństwie)	Brak (w PFS, OS, ORR); Ocena HRQoL wykonywana była przez pacjentów mając wiedzę o otrzymywanej interwencji.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Brak (w PFS, OS, ORR); Brak zaślepienia mógł potencjalnie wpływać na ocenę jakości życia, jednak jest to mało prawdopodobne, ponieważ ocena wykonywana była na podstawie zwalidowanych, wiarygodnych kwestionariuszy, uwzględniających możliwość posiadania informacji o stosowanym leczeniu. Brak zaślepienia mógł potencjalnie wpływać na ocenę bezpieczeństwa, jednak jest to mało prawdopodobne, a najczęściej obserwowane AEs miały charakter obiektywny (cytopenie, zespół uwalniania cytokin itd.)
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
	Ogółem	
	Niskie	

19.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

19.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 157. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a ¹ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 158. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 159. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.					

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.6a.	2.7a.	-
T/PT	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej	-
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 160. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 161. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 162. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 163. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

19.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 164. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

19.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 165. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

19.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania

dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 166. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 167. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

19.2.5 Skala AMSTAR 2

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 168. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			dobrą zgodność ($\geq 80\% \pm$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \pm$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	RCTs Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
			przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
			do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą</u> heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang.

dispensing records) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

19.3 Pełna ocena opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2

Tabela 169. Pełna ocena opracowań wtórnych bez metaanalizy włączonych do analizy w skali AMSTAR 2.

<i>Davis 2022</i>	<i>Kazzi 2023</i>	<i>Midha 2023</i>	<i>Peery 2024</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano jaki rodzaj badań włączano.	SPEŁNIONO Badania pierwotne.	NIE SPEŁNIONO Nie określono jakiego typu badania włączano.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono wyłącznie prospective badania II i III fazy, czego nie wyjaśniono
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed. Podano słowa kluczowe, ale bez kwerynd wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazę bibliograficzną PubMed, PsycINFO, SCOPUS, Embase, MEDLINE i CINAHL (data wyszukiwania: 20 luty 2023 r.). Podano słowa kluczowe i kwerynd wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed (nie wprowadzono ograniczeń czasowych). Dodatkowo przeszukano abstrakty z EHA, ASH i ASCO Podano słowa kluczowe, ale nie sprecyzowano kwerynd wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed (ramy wyszukiwania: 1966 do czerwca 2024 r.). Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne ASH i EHA. Podano słowa kluczowe, ale nie sprecyzowano kwerynd wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.
Wykonanie selekcji publikacji przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących ekstrakcji danych.	NIE SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 1 badacza.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących ekstrakcji danych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących ekstrakcji danych.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.

Davis 2022	Kazzi 2023	Midha 2023	Peery 2024
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]			
NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę przy użyciu narzędzia The Joanna Brigg's Institute lub RoBANS dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
nd.	nd.	nd.	nd.
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.	SPEŁNIONO Do opracowania włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.	SPEŁNIONO Do opracowania włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano ocenę RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
nd.	nd.	nd.	nd.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz nie podano informacji o źródłach finansowania przeglądu	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Tabela 170. Pełna ocena opracowań wtórnych z metaanalizą włączonych do analizy w skali AMSTAR 2.

Akhtar 2024	Chitkara 2024	Cardos dos Santos 2024	Han 2024	Hu 2023	Liang 2024	Mazetto 2024	Pereira 2024	Zhang 2021
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]								
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]								
SPEŁNIONO Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	SPEŁNIONO Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	SPEŁNIONO Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	SPEŁNIONO Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	SPEŁNIONO Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]								
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono wyłączone badania I, II i III fazy oraz prospektywne próby obserwacyjne, czego nie wyjaśniono.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono wyłączone badania II i III fazy, czego nie wyjaśniono.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono wyłączone próby kliniczne I-III fazy i badania obserwacyjne RWE, czego nie wyjaśniono	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono badania kliniczne z danymi wystarczającymi do oceny neurotoksyczności związanej z terapią CAR-T oraz dodatkowo próby RWE, czego nie wyjaśniono	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono wyłączone badania jednoramienne, jednoośrodkowe lub wieloośrodkowe, fazy I lub II, czego nie wyjaśniono	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono prospektywne badania interwencyjne oceniające terapeutyczną dawkę oraz efektywność terapii przeciwciałami bispecyficznymi BCMA×CD3 lub anty-BCMA CAR-T (włączano także badania I fazy oceniające dawkę terapeutyczną), czego nie wyjaśniono	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono badania kliniczne z randomizacją lub bez niej oraz próby jednoramienne, czego nie wyjaśniono	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono wyłączone próby kliniczne badania kohortowe, prospektywne lub retrospektywne, czego nie wyjaśniono	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Włączono wyłączone badania jednoramienne badania prospektywne (jedno- lub wieloośrodkowe), czego nie wyjaśniono
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]								
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Scopus, Web of Science, Ovid, Embase, CENTRAL i	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazę bibliograficzną the National Institutes of Health Library, Cochrane	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne MEDLINE, Embase i CINAHL (Cochrane)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase i Web of Science (data	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Web of Science, EMBASE, the Cochrane	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Web of Science, Embase i the Cochrane	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase i Cochrane Central Register of Controlled	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne Medline/PubMed, Scopus i Web of Science (ramy	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library,

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Akhtar 2024	Chitkara 2024	Cardos dos Santos 2024	Han 2024	Hu 2023	Liang 2024	Mazetto 2024	Pereira 2024	Zhang 2021
CINAHL (data wyszukiwania: 9 września 2022 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z głównych konferencji: ASCO, ASH, SITC, ASTCT, EHA, EBMT i SOHO (data wyszukiwania: 9 września 2022 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	Library Databases, ClinicalTrials.gov, PubMed, Google Scholar (ramy wyszukiwania: styczeń 2014 r. – 7 marca 2023 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	(data wyszukiwania: 31 marca 2024 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	wyszukiwania: 28 maj 2022 r.). Dodatkowo przeprowadzono także wyszukiwanie badań RWE w bazach PubMed i Embase (data wyszukiwania: 13 sierpnia 2022 r.) – zastosowano kryteria takie, jak w głównym wyszukiwaniu, a dodatkowo włączano próby RWE i wykluczano badania z mniej niż 100 chorymi.	Library, CNKI i WanFang (data wyszukiwania: 10 września 2022 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	Central Register of Controlled Trials (data wyszukiwania: 31 maja 2024 r.). Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne z ASH i ESH, jak również referencje istotnych publikacji. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	(data wyszukiwania: luty 2024 r.). Dodatkowo przeszukano referencje włączonych publikacji oraz opracowań wtórnych. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe – publikacje w języku angielskim.	wyszukiwania: 1 stycznia 2019 r. – 12 czerwca 2023 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Zastosowano restrykcji językowych – publikacje w języku angielskim.	China Biology Medicine disc (data wyszukiwania: 21 kwietnia 2021 r.). Dodatkowo przeszukano abstrakty ASH do dnia 9 grudnia 2020 r. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.
Wykonanie selekcji publikacji przez min. 2 analityków [pyt. 5]								
SPEŁNIONO Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano, by, selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano, by, selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano, by, selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano, by, selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano, by, selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano, by, selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji została wykonana przez 3 badaczy.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]								
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano, by ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została wykonana przez 3 badaczy.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]								
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Akhtar 2024	Chitkara 2024	Cardos dos Santos 2024	Han 2024	Hu 2023	Liang 2024	Mazetto 2024	Pereira 2024	Zhang 2021
w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]								
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]								
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonano ocenę MINORS dla każdego z włączonych badań.	Nie wykonano ocenę RoB dla żadnego z włączonych badań.	Wykonano ocenę przy użyciu narzędzia The Joanna Brigg's Institute dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę MINORS dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę MINORS dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę ROBINS-I lub RoB2 dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę MINORS dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę MINORS dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]								
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]								
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]								
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Akhtar 2024	Chitkara 2024	Cardos dos Santos 2024	Han 2024	Hu 2023	Liang 2024	Mazetto 2024	Pereira 2024	Zhang 2021
Do metaanaliz włączono badania o dobrej i umiarkowanej punktacji MINORS.				Do metaanaliz włączono badania o dobrej punktacji MINORS.			Do metaanaliz włączono badania o dobrej punktacji MINORS.	Do metaanaliz włączono badania o dobrej punktacji MINORS.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]								
SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o dobrej i umiarkowanej punktacji MINORS.	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o dobrej punktacji MINORS.	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono przeważnie badania umiarkowanym ryzyku wystąpienia błędu systematycznego.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o dobrej punktacji MINORS.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o dobrej punktacji MINORS.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]								
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]								
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]								
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o konflikcie interesów oraz źródłach finansowania przeglądu	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz nie podano informacji o źródłach finansowania przeglądu	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz podano źródła finansowania przeglądu	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podano źródła finansowania przeglądu	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podano źródła finansowania przeglądu	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz nie podano informacji o źródłach finansowania przeglądu	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podano źródła finansowania przeglądu
NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

19.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie RCT – *KarMMa-3* [NCT03651128]

Ailawadhi 2024

Ailawadhi S, Arnulf B, Patel KK, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Costa LJ, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Abrahamsen IW, Baz RC, Broijl A, Chen C, Jagannath S, Raje N, Scheid C, Delforge M, Benjamin R, Pabst T, Iida S, Berdeja JG, Giralt SA, Truppel-Hartmann A, Chen Y, Zhong X, Wu F, Piasecki J, Eliason L, Dhanda DS, Felten J, Caia A, Cook M, Popa-Mckiver M, Rodriguez-Otero P. Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses. *Blood* 2024. DOI:10.1182/blood.2024024582

Delforge 2024

Delforge M, Patel K, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka A, Manier S, Callander N, Giralt S, Einsele H, Ailawadhi S, Popa McKiver M, Cook M, Rodríguez-Otero P. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomised, open-label KarMMa-3 clinical trial. *Lancet Haematol* 2024; 11(3):e216-e227. DOI:10.1016/S2352-3026(24)00005-X

Rodriguez-Otero 2023

Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander N, Costa LJ, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Delforge M, Berdeja J, Truppel-Hartmann A, Yang Z, Favre-Kontula L, Wu F, Piasecki J, Cook M, Giralt S. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023; 388(11):1002-1014. DOI:10.1056/NEJMoa2213614

Baz 2023

[doniesienie konferencyjne]

Baz R, Rodriguez Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel KK, Nooka AK, Costa L, Raje NS, Abrahamsen IW, Delforge M, Gergis U, Sborov DW, Giralt SA, Raab MS, Ishida T, Varshavsky-Yanovsky A, Choi T, Anderson LD, Truppel-Hartmann A, Bhatnagar R, Wu F, Piasecki J, Felten J, Caia A, Cook M, Lin Y. Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard (std) Regimens in Patients (pts) with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analysis of Cytopenias and Infections in Pts from KarMMa-3. *Blood* 2023; 142:4879. DOI:10.1182/blood-2023-174477

Delforge 2023b

[doniesienie konferencyjne]

Delforge M, Patel KK, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Giralt SA, Einsele H, Ailawadhi S, Popa-Mckiver M, Cook M, Rodriguez Otero P. Effects of Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel) Versus Standard Regimens on Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Had Received 2-4 Prior Regimens: Updated Results from the Phase 3 KarMMa-3 Trial. *Blood* 2023; 142:96. DOI:10.1182/blood-2023-179152

Delforge 2023c

[doniesienie konferencyjne]

Delforge M, Patel KK, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Giralt SA, Einsele H, Ailawadhi S, Popa-Mckiver M, Cook M, Rodríguez Otero P. Effects of Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel) Versus Standard Regimens on Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Received at Least 3 Lines of Prior Antimyeloma Regimens in the KarMMa-3 Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Blood* 2023; 142:1003. DOI:10.1182/blood-2023-173849

Einsele 2024

[doniesienie konferencyjne]

Einsele H, Rodríguez-Otero P, Arnulf B, Patel K, Manier S, Costa LJ, Bahlis NJ, Broijl A, Chen C, Abrahamsen IW, Delforge M, Gergis U, Raab MS, Singhal S, Abonour R, Truppel-Hartmann A, Bhatnagar R, Felten J, Caia A, Wu F, Piasecki J, Cook M, Ailawadhi S. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) versus standard (std) regimens in triple-class-exposed (TCE) relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): KarMMa-3 subgroup analysis in patients (pts) receiving bridging therapy. *Oncol Res Treat* 2024; 47:141-142. DOI:10.1159/000535363

Rodríguez Otero 2023a

Rodríguez Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel KK, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Costa L, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Abrahamsen IW, Baz R, Broijl A,

- [doniesienie konferencyjne] Chen C, Jagannath S, Raje NS, Scheid C, Delforge M, Benjamin R, Pabst T, Iida S, Berdeja JG, Truppel-Hartmann A, Bhatnagar R, Wu F, Piasecki J, Eliason L, Dhanda D, Felten J, Caia A, Cook M, Popa-McKiver M, Giralto SA. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) Versus Standard (std) Regimens in Patients (pts) with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Analysis from KarMMa-3. *Blood* 2023; 142:1028. DOI:10.1182/blood-2023-178933
- Rodríguez Otero 2023b**
[doniesienie konferencyjne] Rodríguez Otero P, Patel KK, Raje NS, Moshkovich O, Gerould H, Devlen J, Dhanda D, Eliason L, Cook M, Popa-McKiver M, Manier S. Patient (pt) Experiences of Receiving Idecabtagene vicleucel (Ide-Cel, bb2121) Versus Standard (Std) Regimens for the Treatment (Tx) of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the Randomized, Controlled KarMMa-3 Clinical Trial: Analysis of Longitudinal Qualitative Interviews. *Blood* 2023; 142:2385. DOI:10.1182/blood-2023-173840
- Scheid 2024a**
[doniesienie konferencyjne] Scheid C, Manier S, Ailawadhi S, Rodríguez-Otero P, Arnulf B, Patel K, Solomon SR, Baz R, Jagannath S, Raje N, Mateos M-V, Abdallah A-O, Einsele H, Giralto S, Pabst T, Perrot A, Lin Y, Truppel-Hartmann A, Bhatnagar R, Felten J, Caia A, Piasecki J, Cook M, Moreau P. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) versus standard regimens in patients (pts) with triple-class-exposed (TCE) relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): a KarMMa-3 analysis in the modified intent-to-treat (mITT) population. *Oncol Res Treat* 2024; 47:142. DOI:10.1159/000535363
- Badanie jednoramienne – KarMMa [NCT03361748]**
- Delforge 2023** Delforge M, Otero PR, Shah N, Moshkovich O, Braverman J, Dhanda DS, Lanar S, Devlen J, Miera M, Gerould H, Campbell TB, Munshi NC. Analysis of patient-reported experiences up to 2 years after receiving idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) for relapsed or refractory multiple myeloma: Longitudinal findings from the phase 2 KarMMa trial. *Leuk Res* 2023; 129:107074. DOI:10.1016/j.leukres.2023.107074
- Delforge 2022** Delforge M, Shah N, Miguel JSF, Braverman J, Dhanda DS, Shi L, Guo S, Yu P, Liao W, Campbell TB, Munshi NC. Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 2022; 6(4):1309-1318. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005913
- Munshi 2021** Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, Raje N, Lin Y, Siegel D, Oriol A, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Cavo M, Einsele H, Goldschmidt H, Weisel K, Rambaldi A, Reece D, Petrocca F, Massaro M, Connarn JN, Kaiser S, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel J. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384(8):705-716. DOI:10.1056/NEJ-Moa2024850
- Shah 2022** Shah N, Delforge M, San-Miguel J, Moshkovich O, Braverman J, Dhanda DS, Lanar S, Miera M, Williams A, Murphy R, Devlen J, Hege K, Campbell TB, Munshi NC. Patient experience before and after treatment with idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121): qualitative analysis of patient interviews in the KarMMa trial. *Leuk Res* 2022; 120:106921. DOI:10.1016/j.leukres.2022.106921
- Anderson 2021**
[doniesienie konferencyjne] Anderson LD, Munshi NC, Shah N, Jagannath S, Berdeja JG, Lonial S, Raje NS, Di Capua Siegel DS, Lin Y, Oriol A, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Petrocca F, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel JF. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: Updated Kar MMa results. *J Clin Oncol* 2021; 39(15 SUPPL). DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8016
- Berdeja 2020**
[doniesienie konferencyjne] Berdeja JG, Raje NS, Siegel DS, Lin Y, Anderson LD, Rodríguez-Otero P, Manier S, Einsele H, Cavo M, Truppel-Hartmann A, Rowe E, Sanford J, Wang J, Campbell TB, Jagannath S. Efficacy and safety of idecabtagene vicleucel (Ide-cel, BB2121) in elderly patients with relapsed and refractory multiple myeloma: KarMMa subgroup analysis. *Blood* 2020; 136(SUPPL 1):16-17. DOI:10.1182/blood-2020-134322

- Delforge 2021**
[doniesienie konfe-
rencyjne] Delforge M, Shah N, Rodríguez-Otero P, Braverman J, Dhanda D, Shi L, Guo S, Yu P, Liao W, Campbell TB, Munshi NC. Updated health-related quality of life results from the karmma clinical study in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with the B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy idecabtagene vicleucel (Ide-Cel, BB2121). *Blood* 2021; 138(SUPPL 1):2835. DOI:10.1182/blood-2021-145155
- Einsele 2022b**
[doniesienie konfe-
rencyjne] Einsele H, Berdeja J, Raje N, Siegel D, Lin Y, Anderson L, Rodriguez-Otero P, Manier S, Cavo M, Truppel-Hartmann A, Rowe E, Sanford J, Wang J, Campbell T, Jagannath S. Efficacy and Safety of Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in Elderly Patients (Pts) with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): KarMMa Subgroup Analysis. *Oncol Res Treat* 2022; 45:52. DOI:10.1159/000521004
- Goldschmidt 2022**
[doniesienie konfe-
rencyjne] Goldschmidt H, Raje N, Siegel D, Jagannath S, Lonial S, Munshi N, Moreau P, Cavo M, Truppel-Hartmann A, Rowe E, Huang L, Agarwal A, Wang J, Campbell T, San-Miguel J, Reece D. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analyses of High-Risk Subgroups in the KarMMa Study. *Oncol Res Treat* 2022; 45:49. DOI:10.1159/000521004
- Anderson 2021a**
[doniesienie konfe-
rencyjne] Jr LDA, Shah N, Jagannath S, Berdeja JG, Lonial S, Raje N, Siegel DS, Lin Y, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Einsele H, Goldschmidt H, Weisel K, Cavo M, Reece DE, Rambaldi A, Truppel-Hartmann A, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel JF, Munshi NC, Oriol A. OAB-027: Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T-cell therapy, for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from KarMMa. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2021; 21:S17-S18. DOI:10.1016/S2152-2650(21)02101-7
- Raje 2020**
[doniesienie konfe-
rencyjne] Raje NS, Siegel DS, Jagannath S, Lonial S, Munshi NC, Moreau P, Goldschmidt H, Cavo M, Truppel-Hartmann A, Rowe E, Huang L, Agarwal A, Wang J, Campbell TB, San-Miguel JF, Reece DE. Idecabtagene vicleucel (Ide-cel, bb2121) in relapsed and refractory multiple myeloma: Analyses of high-risk subgroups in the karMMa study. *Blood* 2020; 136(SUPPL 1):37-38. DOI:10.1182/blood-2020-134319
- Rodríguez-Otero 2022a**
[doniesienie konfe-
rencyjne] Rodríguez-Otero P, San-Miguel J, Anderson LD, Lonial S, Truppel-Hartmann A, Sanford J, Rowe E, Campbell TB, Munshi N. SUBSEQUENT ANTI-MYELOMA THERAPY AFTER IDE-CABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121) TREATMENT IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM THE KARMMa STUDY. *HemaSphere* 2022; 6(SUPPL 2):22-23. DOI:10.1097/01.HS9.0000829656.69351.86
- Badanie I fazy – CRB-401 [NCT02658929]**
- Lin 2023** Lin Y, Raje NS, Berdeja JG, Siegel DS, Jagannath S, Madduri D, Liedtke M, Rosenblatt J, Maus MV, Massaro M, Petrocca F, Yeri A, Finney O, Caia A, Yang Z, Martin N, Campbell TB, Rytlewski J, Fuller J, Hege K, Munshi NC, Kochenderfer JN. Idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma: post hoc 18-month follow-up of a phase 1 trial. *Nat Med* 2023; 29(9):2286-2294. DOI:10.1038/s41591-023-02496-0
- Raje 2019** Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, Liedtke M, Rosenblatt J, Maus MV, Turka A, Lam LP, Morgan RA, Friedman K, Massaro M, Wang J, Russotti G, Yang Z, Campbell T, Hege K, Petrocca F, Quigley MT, Munshi N, Kochenderfer JN. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380(18):1726-1737. DOI:10.1056/NEJMoa1817226
- Skorygowane porównania pośrednie (analizy MAIC, ML-NMR)**
- Jagannath 2021** Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, Rodriguez-Otero P, Powles R, Matsue K, Shah N, Anderson LD Jr, Streetly M, Wilson K, Le HV, Swern AS, Agarwal A, Siegel DS. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021; 11(6):116. DOI:10.1038/s41408-021-00507-2
- Maciel 2024** Maciel D, Jansen JP, Klijn SL, Towle K, Dhanda D, Malcolm B, Cope S. Implementing Multilevel Network Meta-Regression for Time-To-Event Outcomes: A Case Study in

Shah 2022a

Relapsed Refractory Multiple Myeloma. Value Health 2024; 27(8):1012-1020. DOI:10.1016/j.jval.2024.04.017

Shah N, Mojebi A, Ayers D, Cope S, Dhanasiri S, Davies FE, Hari P, Patel P, Hege K, Dhanda D. Indirect treatment comparison of idecabtagene vicleucel versus conventional care in triple-class exposed multiple myeloma. J Comp Eff Res 2022; 11(10):737-749. DOI:10.2217/ce-2022-0045

Badanie RWE oceniające porównanie ide-cel vs tecli

Song 2024

[doniesienie konfe-
rencyjne]

Song J, Kim G, Memon RS, Chi K, Chang Y, Mehta A. 802MO – Real-world comparison of overall survival between BCMA - bispecific and CAR-T therapies in multiple myeloma. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): S596-S612. 10.1016/annonc/annonc1593

Badania RWE oceniające terapię CAR-T ide-cel

Akhtar 2024a

Akhtar OS, Oloyede T, Brazauskas R, Afrough A, Hashmi H, Sidana S, Ahmed N, Bye M, Hansen DK, Ferreri CJ, Dhakal B, Dhanda DS, Harrison MJ, Kitali A, Landau HJ, Mirza AS, Patel J, Patwardhan P, Qazilbash MH, Patel KK, Nishihori T, Ganguly S, Gowda L, Anderson LD Jr, Pasquini MC, Usmani SZ, Freeman CL. Outcomes of Older Adults and Frail Patients Receiving Idecabtagene Vicleucel: A CIBMTR Study. Blood Adv 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2024014970

Caillot 2024

Caillot L, Sleiman E, Lafon I, Chretien ML, Gueneau P, Paysot A, Pedri R, Lakomy D, Bailly F, Guy J, Quenot JP, Avet-Loiseau H, Caillot D. Early Chimeric Antigen Receptor T Cell Expansion Is Associated with Prolonged Progression-Free Survival for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Ide-Cel: A Retrospective Monocentric Study. Transplant Cell Ther 2024; 30(6):630.e1-630.e8. DOI:10.1016/j.jtct.2024.03.003

Dima 2024

Dima D, Rashid A, Davis JA, Shune L, Abdallah AO, Li H, DeJarnette S, Khouri J, Williams L, Hashmi H, Raza S, McGuirk J, Anwer F, Ahmed N. Efficacy and safety of idecabtagene vicleucel in patients with relapsed-refractory multiple myeloma not meeting the KarMMa-1 trial eligibility criteria: A real-world multicentre study. Br J Haematol 2024; 204(4):1293-1299. DOI:10.1111/bjh.19302

Ferment 2024

Ferment B, Lambert J, Caillot D, Lafon I, Karlin L, Lazareth A, Touzeau C, Leleu X, Moya N, Harel S, Perrot A, Bories P, Vincent L, Lamure S, Mohty M, Malard F, Manier S, Yakoub-Agha I, Schiano De Colella JM, Brisou G, Talbot A, Decaux O, Houot R, Le Gouill S, Bigot N, Facon T, Corre J, Moreau P, Arnulf B. French early nationwide idecabtagene vicleucel chimeric antigen receptor T-cell therapy experience in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (FENIX): A real-world IFM study from the DESCAR-T registry. Br J Haematol 2024. DOI:10.1111/bjh.19505

Ferreri 2023

Ferreri CJ, Hildebrandt MAT, Hashmi H, Shune LO, McGuirk JP, Sborov DW, Wagner CB, Kocoglu MH, Rapoport A, Atrash S, Voorhees PM, Khouri J, Dima D, Afrough A, Kaur G, Anderson LD Jr, Simmons G, Davis JA, Kalariya N, Peres LC, Lin Y, Janakiram M, Nadeem O, Alsina M, Locke FL, Sidana S, Hansen DK, Patel KK, Castaneda Puglianini OA. Real-world experience of patients with multiple myeloma receiving ide-cel after a prior BCMA-targeted therapy. Blood Cancer J 2023; 13(1):117. DOI:10.1038/s41408-023-00886-8

Fischer 2024

Fischer L, Grieb N, Born P, Weiss R, Seiffert S, Boldt A, Fricke S, Franz P, Heyn S, Kubasch AS, Baber R, Weidner H, Wang SY, Bach E, Hoffmann S, Ussmann J, Kirchberg J, Hell S, Schwind S, Metzeler KH, Herling M, Jentzsch M, Franke GN, Sack U, Reiche K, Köhl U, Platzbecker U, Vucinic V, Merz M. Cellular dynamics following CAR T cell therapy are associated with response and toxicity in relapsed/refractory myeloma. Leukemia 2024; 38(2):372-382. DOI:10.1038/s41375-023-02129-y

Frenking 2024

Frenking JH, Zhou X, Wagner V, Hielscher T, Kauer J, Mai EK, Friedrich MJ, Michel CS, Hajjiyanni M, Breitzkreutz I, Costello P, Nadeem O, Weinhold N, Goldschmidt H, Schmitt

Abecma
(idecabtagen vicleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

- A, Luft T, Schmitt M, Müller-Tidow C, Topp M, Einsele H, Dreger P, Munshi NC, Sperling AS, Rasche L, Sauer S, Raab MS. EASIX-guided risk stratification for complications and outcome after CAR T-cell therapy with ide-cel in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Immunother Cancer* 2024; 12(10). DOI:10.1136/jitc-2024-009220
- Gagelmann 2024** Gagelmann N, Dima D, Merz M, Hashmi H, Ahmed N, Tovar N, Oliver-Caldés A, Stölzel F, Rathje K, Fischer L, Born P, Schäfer L, Albici AM, Schub N, Kfir-Erenfeld S, Assayag M, Asherie N, Wulf GG, Kharboutli S, Müller F, Shune L, Davis JA, Anwer F, Vucinic V, Platzbecker U, Ayuk F, Kröger N, Khouri J, Gurnari C, McGuirk J, Stepensky P, Abdallah AO, Fernández de Larrea C. Development and Validation of a Prediction Model of Outcome After B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2024; 42(14):1665-1675. DOI:10.1200/JCO.23.02232
- Gong 2024** Gong Z, Umore G, Monge J, Shah N, Mohyuddin GR, Radhakrishnan SV, Chakraborty R, Rasche L, Schinke C, D'Souza A, Mohan M. Adverse effects and non-relapse mortality of BCMA directed T cell therapies in multiple myeloma: an FAERS database study. *Blood Cancer J* 2024; 14(1). DOI:10.1038/s41408-024-01023-9
- Hansen 2023** Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, Gonzalez R, Sborov DW, Wagner C, Dima D, Hashmi H, Kocoglu MH, Atrash S, Simmons G, Kalariya N, Ferreri C, Afrough A, Kansagra A, Voorhees P, Baz R, Khouri J, Alsina M, McGuirk J, Locke FL, Patel KK. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 2023; 41(11):2087-2097. DOI:10.1200/JCO.22.01365
- Hashmi 2024** Hashmi H, Hansen DK, Peres LC, Puglianini OC, Freeman C, De Avila G, Sidana S, Shune L, Sborov DW, Davis J, Wagner C, Kocoglu MH, Atrash S, Voorhees P, Simmons G, Ferreri C, Kalariya N, Anderson LD Jr, Afrough A, Dima D, Khouri J, McGuirk J, Locke F, Baz R, Patel KK, Alsina M. Factors associated with refractoriness or early progression after idecabtagene vicleucel in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma: US Myeloma Immunotherapy Consortium real world experience. *Haematologica* 2024; 109(5):1514-1524. DOI:10.3324/haematol.2023.283888
- Kalariya 2024** Kalariya NM, Hildebrandt MAT, Hansen DK, Sidana S, Khouri J, Ferreri CJ, Doyle WN, Castaneda-Puglianini O, Freeman CL, Hovanky V, Hosoya H, Shune LO, Patel KK. Clinical outcomes after idecabtagene vicleucel in older patients with multiple myeloma: a multicenter real-world experience. *Blood Adv* 2024; 8(17):4679-4688. DOI:10.1182/bloodadvances.2024013540
- Karschnia 2023** Karschnia P, Miller KC, Yee AJ, Rejeski K, Johnson PC, Raje N, Frigault MJ, Dietrich J. Neurologic toxicities following adoptive immunotherapy with BCMA-directed CAR T cells. *Blood* 2023; 142(14):1243-1248. DOI:10.1182/blood.2023020571
- Khouri 2024** Khouri J, Dima D, Li H, Hansen D, Sidana S, Shune L, Anwer F, Sborov D, Wagner C, Kocoglu MH, Atrash S, Voorhees P, Peres L, Hovanky V, Simmons G, Williams L, Raza S, Afrough A, Anderson LD Jr, Ferreri C, Hashmi H, Davis J, McGuirk J, Goldsmith S, Borogovac A, Lin Y, Midha S, Nadeem O, Locke FL, Baz R, Hamilton B, Alsina M, Sauter C, Patel K, Kaur G. Absolute Lymphocyte Count and Outcomes of Multiple Myeloma Patients Treated with Idecabtagene Vicleucel: The US Myeloma Immunotherapy Consortium Real- World Experience. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(8):790.e1-790.e16. DOI:10.1016/j.jtct.2024.05.025
- Kirchberg 2024** Kirchberg J, Fischer L, Born P, Brunner F, Morgner C, Fürst D, Heyn S, Bach E, Brueckner M, Jentzsch M, Wang SY, Böttcher S, Franke GN, Schrezenmeier H, Platzbecker U, Merz M, Vučinić V. Impact of Previous Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24(9):e277-e282. DOI:10.1016/j.clml.2024.05.006
- Lee 2023** Lee DH, Kumar A, Mohammed T, Peres LC, Alsina M, Bachmeier C, Blue BJ, Brayer J, Chandrasekhar S, Grajales Cruz A, De Avila G, Elmariah H, Faramand R, Freeman C, Jain

- M, Khadka S, Khimani F, Liu H, Nishihori T, Oswald LB, Castaneda Puglianini OA, Shain KH, Smith E, Baz RC, Locke FL, Oliveira GH, Alomar M, Hansen DK. Cardiac events after standard of care idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 2023; 7(16):4247-4257. DOI:10.1182/bloodadvances.2023009766
- Logue 2022** Logue JM, Peres LC, Hashmi H, Colin-Leitzinger CM, Shrewsbury AM, Hosoya H, Gonzalez RM, Copponex C, Kottira KH, Hovanky V, Sahaf B, Patil S, Lazaryan A, Jain MD, Baluch A, Klinkova OV, Bejanyan N, Faramand RG, Elmariah H, Khimani F, Davila ML, Mishra A, Blue BJ, Grajales-Cruz AF, Castaneda Puglianini OA, Liu HD, Nishihori T, Freeman CL, Brayer JB, Shain KH, Baz RC, Locke FL, Alsina M, Sidana S, Hansen DK. Early cytopenias and infections after standard of care idecabtagene vicleucel in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 2022; 6(24):6109-6119. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008320
- Oswald 2023** Oswald LB, Gudenkauf LM, Li X, De Avila G, Peres LC, Kirtane K, Gonzalez BD, Hoogland AI, Nguyen O, Rodriguez Y, Baz RC, Shain KH, Alsina M, Locke FL, Freeman C, Castaneda Puglianini O, Nishihori T, Liu H, Blue B, Grajales-Cruz A, Jim HSL, Hansen DK. Patient-Reported Outcomes among Multiple Myeloma Patients Treated with Standard of Care Idecabtagene Vicleucel. *Cancers (Basel)* 2023; 15(19). DOI:10.3390/cancers15194711
- Richardson 2025** Richardson T, Schütte D, Kobbe G, Baermann BN, Holderried TAW, Schmitz F, Crysandt M, Hallek M, Scheid C, Holtick U, Cornely OA, Stemler J, Mellinghoff SC. Characteristics of Infections after BCMA-directed CAR-T cells therapy for Multiple Myeloma - a real-world analysis. *Blood Adv* 2025. DOI:10.1182/bloodadvances.2024015008
- Sanoyan 2023** Sanoyan DA, Seipel K, Bacher U, Kronig MN, Porret N, Wiedemann G, Daskalakis M, Pabst T. Real-life experiences with CAR T-cell therapy with idecabtagene vicleucel (idecel) for triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma patients. *BMC Cancer* 2023; 23(1):345. DOI:10.1186/s12885-023-10824-3
- Sidana 2024** Sidana S, Peres LC, Hashmi H, Hosoya H, Ferreri C, Khouri J, Dima D, Atrash S, Voorhees P, Simmons G, Sborov DW, Kalariya N, Hovanky V, Bharadwaj S, Miklos D, Wagner C, Kocoglu MH, Kaur G, Davis JA, Midha S, Janakiram M, Freeman C, Alsina M, Locke F, Gonzalez R, Lin Y, McGuirk J, Afrough A, Shune L, Patel KK, Hansen DK. Idecabtagene vicleucel chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment. *Haematologica* 2024; 109(3):777-786. DOI:10.3324/haematol.2023.283940
- Wesson 2024** Wesson W, Dima D, Suleman N, Saif MSI, Tabak C, Logan E, Davis JA, McGann M, Furqan F, Mohan M, Rashid A, Abdallah AO, Ullah F, Shune L, Mushtaq MU, Raza S, McGuirk J, Hamadani M, Anwer F, Hashmi H, Ahmed N. Timing of Toxicities and Non-Relapse Mortality Following CAR T Therapy in Myeloma. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(9):876-884. DOI:10.1016/j.jtct.2024.06.012
- Zanwar 2024** Zanwar S, Sidana S, Shune L, Puglianini OC, Pasvolsky O, Gonzalez R, Dima D, Afrough A, Kaur G, Davis JA, Herr M, Hashmi H, Forsberg P, Sborov D, Anderson LD Jr, McGuirk JP, Wagner C, Lieberman-Cribbin A, Rossi A, Freeman CL, Locke FL, Richard S, Khouri J, Lin Y, Patel KK, Kumar SK, Hansen DK. Impact of extramedullary multiple myeloma on outcomes with idecabtagene vicleucel. *J Hematol Oncol* 2024; 17(1):42. DOI:10.1186/s13045-024-01555-4

19.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Afrough A, Hashmi H, Hansen DK, Sidana S, Ahn C, Peres LC, Dima D, Freeman CL, Puglianini OC, Kocoglu MH, Atrash S, Voorhees PM, Shune L, McGuirk JP, Simmons G, Sborov DW, Davis JA, Kaur G, Sannareddy A, Ferreri CJ, Gaballa MR, Goldsmith S, Nadeem O, Midha S, Wagner CB, Locke FL, Patel KK, Khouri J, Anderson LD Jr, Lin Y. Real-world impact of bridging therapy on outcomes of ide-cel for myeloma in the U.S. Myeloma Immunotherapy Consortium. *Blood Cancer J* 2024; 14(1):63. DOI:10.1038/s41408-024-00993-0

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie obserwacyjne RWE, którego celem nie była ocena skuteczności terapii idecel, ale ocena wpływu terapii pomostowej na punkty końcowe obserwowane po leczeniu ide-cel; porównywano grupy otrzymującej terapię pomostową do nieotrzymujących takiej terapii, a także porównywano wyniki w zależności od rodzaju terapii pomostowej

Abecma
(idekabtagen vicleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Akhtar OS, Modi K, Kim J, Skelson L, Smith E, Al-Jumayli MA, Extermann M, De Avila G, Parker N, Castaneda Puglianini O, Grajales Cruz A, Baz R, Blue B, Shain K, Alsina M, Liu H, Nishihori T, Jain MD, Locke FL, Hansen DK, Freeman CL. Simple Score of Albumin and CRP Predicts High-Grade Toxicity in Patients with Multiple Myeloma Receiving CAR-T Therapy. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(3):283.e1-283.e10. DOI:10.1016/j.jtct.2023.12.010

Banerjee R, Marsal J, Huang CY, Lo M, Thiruvengadam SK, Kennedy VE, Arora S, Wolf JL, Martin TG, Wong SW, Shah N. Early Time-to-Tocilizumab after B Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Myeloma. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(6):477.e1-477.e7. DOI:10.1016/j.jtct.2021.03.004

Bangolo A, Amoozgar B, Zhang L, Nagesh VK, Sekhon I, Weissman S, Vesole D, Phull P, Donato M, Biran N, Siegel D, Parmar H. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplant on Safety and Outcomes of Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy in Patients with Multiple Myeloma (MM). *J Clin Med* 2024; 13(20). DOI:10.3390/jcm13206207

Bar N, Diels J, van Sanden S, Mendes J, Hernando T, Burnett H, Cost P, Schechter JM, Lendvai N, Patel N, Ishida T, Er J, Harrison SJ, Lopez-Muñoz N. Comparative efficacy of ciltacabtagene autoleucel versus idecabtagene vicleucel in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with 2-4 prior lines of therapy: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin* 2024; 40(9):1597-1603. DOI:10.1080/03007995.2024.2391112

Cavo M. CAR T-cell therapy for triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2023; 108(8):1988-1990. DOI:10.3324/haematol.2022.282587

Cheng H, Shao L, Wang D, Chen Y, Sun Y, Chen Z, Liu J, Wang X, Chen W, Sang W, Qi K, Li Z, Sun C, Shi M, Qiao J, Wu Q, Zeng L, Zheng J, Li L, Xu K, Cao J. Comprehensive characterization of cytopenia after chimeric antigen receptor-T cell infusion in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cytotherapy* 2025; 27(1):16-24. DOI:10.1016/j.jcyt.2024.08.007

Connarn JN, Witjes H, van Zutphen-van Geffen M, de Greef R, Campbell TB, Hege K, Zhou S, Lamba M. Characterizing the exposure-response relationship of idecabtagene vicleucel in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2023; 12(11):1687-1697. DOI:10.1002/psp4.12922

Davis JA, Dima D, Ahmed N, DeJarnette S, McGuirk J, Jia X, Raza S, Khouri J, Valent J, Anwer F, Abdallah A-O, Hashmi H. Impact of Frailty on Outcomes after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(3):298-305. DOI:10.1016/j.jtct.2023.12.015

Dima D, Abdallah A-O, Davis JA, Awada H, Goel U, Rashid A, DeJarnette S, Anwer F, Shune L, Raza S, Mahmoudjafari Z, Williams L, Faiman B, McGuirk JP, Sauter CS, Ahmed N, Khouri J, Hashmi H. Impact of Extraosseous Extramedullary Disease on Outcomes of Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma receiving Standard-of-Care Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Blood Cancer J* 2024; 14(1). DOI:10.1038/s41408-024-01068-w

Dulery R, Guiraud V, Choquet S, Thieblemont C, Bachy E, Barete S, Todesco È, Arnulf B, Boissel N, Baruchel A, Bay JO, Le Gouill S, Houot R. T cell malignancies after CAR Tcell therapy in the DESCAR-T registry. *Nat Med* 2025. DOI:10.1038/s41591-024-03458-w

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu wartości predykcyjnej GPS (*Glasgow prognostic score*) w przewidywaniu wyników leczenia pacjentów z rMM otrzymujących terapię anty-BCMA CAR-T (ide-cel, cilta-cel); ide-cel otrzymało N=115 (83%) pacjentów, a cilta-cel N=24 (17%) pacjentów, ale nie przedstawiono oddzielnych wyników dla leków

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie obserwacyjne RWE, którego celem nie była ocena skuteczności terapii ide-cel, ale ocena czasu do zastosowania tocilizumabu (time-to-tocilizumab) po terapii CAR-T ukierunkowanej na BCMA; celem badania było ustalenie, czy krótsze odstępy czasowe do wystąpienia toci (liczba godzin między pierwszą gorączką spowodowaną CRS a pierwszą dawką toci) mają jakikolwiek wpływ na toksyczność terapii lub wyniki kliniczne u pacjentów z rMM otrzymujących terapię CAR-T skierowaną do BCMA; jako terapię CAR-T stosowane były: idekabtagen wicleucel, bb21217, ciltakabtagen autoleucel i orwakabtagen autoceucel, nie przedstawiono wyników w podgrupach dla poszczególnych leków

Nieodpowiednia interwencja - badanie retrospektywne oceniające wpływ wcześniejszego allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych na skuteczność terapii CAR-T w leczeniu chorych z RRMM; oceniano ogólnie terapię CAR-T (cita-cel oraz ide-cel) i nie podano osobno wyników dla preparatu ide-cel

Nieprawidłowy komparator - porównanie MAIC; ide-cel (dane z badania KarMMA-3 [NCT03651128]) vs cilta-cel (dane z badania CARTITUDE-1 [NCT03548207] i CARTITUDE-4 [NCT04181827]) u chorych na rMM

Nieodpowiednia interwencja - analiza MAIC; porównanie cilta-cel (z CARTITUDE-1) vs terapia z wyboru lekarza [*physicians' choice*] indywidualnie dopasowana, odzwierciedlająca brak terapii standardowej w tym wskazaniu (rMM po leczeniu 3 klasami leków)

Nieprawidłowa interwencja - w badaniu nie podano jaki produkt CAR-T był stosowany i na podstawie dostępnych informacji nie jest możliwe jego sprawdzenie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania KarMMA, w której oceniano zależność odpowiedź-ekspozycja wśród pacjentów uczestniczących w badaniu

Nieodpowiedni komparator - badanie ogólnie dotyczyło oceny wpływu statusu kruchości ("*frailty*") na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii CAR-T, chorzy otrzymywali ide-cel oraz cilta-cel - jedyny wynik dla terapii ide-cel to porównanie z cilta-cel w modelu wieloczynnikowym

Nieodpowiedni komparator - badanie ogólnie dotyczyło oceny wpływu obecności choroby pozaszpikowej/pozakostnej na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii CAR-T, chorzy otrzymywali ide-cel oraz cilta-cel - wyniki oceny ide-cel przedstawiono jedynie jako efekty względne wobec cilta-cel, który nie był komparatorem uwzględnianym w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie na podstawie danych z rejestru DESCAR-T; badanie oceniano występowanie nowych nowotworów pierwotnych po zastosowaniu terapii komórkami CAR-T u pacjentów z różnymi schorzeniami; w badaniu oceniano chorych z chłoniakami, BALL i szpiczakiem plazmocytowym, zaznaczono że wszyscy chorzy na szpiczaka otrzymali ide-cel, ale nie przedstawiono oddzielnych wyników dla tej populacji

Gaballa MR, Castaneda Puglianini O, Cohen AD, Vogl DT, Chung A, Ferreri CJ, Voorhees PM, Hansen DK, Patel KK. BCMA-directed CAR T-cell Therapy in patients with multiple myeloma and CNS involvement. *Blood Adv* 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2024014345

Goel U, Dima D, Davis J, Ahmed N, Shaikh H, Lochner J, Abdallah AO, Khouri J, Hashmi H, Anwer F. Safety and efficacy of B cell maturation antigen-directed CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and concurrent light chain amyloidosis. *Eur J Haematol* 2024. DOI:10.1111/ejh.14293

He SL, Cheng YH, Wang D, Xu ML, Que YM, Xu YJ, Ma LM, Li CR, Zhou JF. Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients with Impaired Renal Function. *Curr Med Sci* 2021; 41(3):474-481. DOI:10.1007/s11596-021-2373-7

Itzhaki Ben Zadok O, Simitsis P, Jacobson C, Nadeem O, Frigault MJ, Raje N, Duffy C, Costello P, Dela Cruz J, Looka A, Nohria A. Cardiovascular Complications and Their Association with Short- and Long-Term Outcomes in Patients with Multiple Myeloma and Lymphoma Undergoing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Circulation* 2024; 150(22):1815-1817. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070432

Kambhampati S, Sheng Y, Huang C-Y, Bylsma S, Lo M, Kennedy V, Natsuhara K, Martin T, Wolf J, Shah N, Wong SW. Infectious complications in patients with relapsed refractory multiple myeloma after BCMA CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 2022; 6(7):2045-2054. DOI:10.1182/bloodadvances.2020004079

Martin T, Usmani SZ, Schecter JM, Roccia T, Jackson CC, Deraedt W, Yeh TM, Banerjee A, Pacaud L, Garrett A, Bartlett M, Haltner A, Van Sanden S, Diels J, Valluri S, Samjoo IA. Updated results from a matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin* 2023; 39(1):81-89. DOI:10.1080/03007995.2022.2139052

Martin T, Usmani SZ, Schecter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, Tian H, Yeh TM, Banerjee A, Pacaud L, Garrett A, Haltner A, Cameron C, Van Sanden S, Diels J, Valluri S, Samjoo IA. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin* 2021; 37(10):1779-1788. DOI:10.1080/03007995.2021.1953456

Minakata D, Ishida T, Ando K, Suzuki R, Tanaka J, Hagiwara S, Ananthakrishnan R, Kuwayama S, Nishio M, Kanda Y, Suzuki K. Phase 2 results of idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in Japanese patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2023; 117(5):729-737. DOI:10.1007/s12185-023-03538-6

Paiva B, Manrique I, Rytlewski J, Campbell T, Kazanecki CC, Martin N, Anderson LD Jr, Berdeja JG, Lonial S, Raje NS, Lin Y, Moreau P, San-Miguel JF, Munshi NC, Kaiser SM. Time-Dependent Prognostic Value of Serological and Measurable Residual Disease Assessments after Idecabtagene Vicleucel. *Blood Cancer Discov* 2023; 4(5):365-373. DOI:10.1158/2643-3230.BCD-23-0044

Peres LC, Oswald LB, Dillard CM, De Avila G, Nishihori T, Blue BJ, Freeman CL, Locke FL, Alsina M, Castaneda Puglianini O, Shune L, Sborov DW, Wagner C, Dima D, Hashmi H, Davis JA, Kocoglu MH, Badros AZ, Atrash S, Simmons G, Kalariya N, Ferreri C, Anderson LD Jr, Afrough A, Kaur G, Lin Y, Liu L, Nadeem O, Voorhees P, Khouri J, McGuirk J, Sidana S, Hansen DK, Patel K. Racial and ethnic differences in clinical outcomes among patients with multiple myeloma treated with CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 2024; 8(1):251-259. DOI:10.1182/bloodadvances.2023010894

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano 10 chorych na rrrMM z zajęciem OUN otrzymujących produkty ide-cel (n=6) oraz cilta-cel (n=4); 3 pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie anty-BCMA, ale nie wiadomo, który z produktów CAR-T był u nich stosowany (w skrajnym przypadku nawet połowa chorych leczonych ide-cel mogła wcześniej otrzymać terapię anty-BMCA, czyli terapię stanowiącą przeciwwskazanie do podania ide-cel w ramach Programu Lekowego); ogółem podano wyniki dla całej analizowanej populacji - zaznaczono jedynie, że 2/6 chorych otrzymujących ide-cel miało opóźnione objawy neurotoksyczności

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu opis bezpieczeństwa i skuteczności terapii komórkami CAR-T dostępnymi komercyjnie w USA (ide-cel, cilta-cel) w leczeniu 8 pacjentów z rrrMM i współistniejącą amyloidozą łańcucha lekkiego immunoglobuliny (AL); ide-cel otrzymało N=6 pacjentów, a cilta-cel N=2 pacjentów, ale nie przedstawiono oddzielnych wyników dla leków

Nieprawidłowa interwencja - w badaniu ocenianą interwencją stanowił inny produkt CAR-T (*fully human anti-BCMA scFv of CT103A*)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie, w którym oceniano wpływ powikłań sercowo-naczyniowych na krótko i długoterminowe wyniki terapii CAR-T u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i chłoniakiem; oceniano całą grupę terapii (wiadomo, że 58% pacjentów ze szpiczakiem otrzymywało terapię ide-cel), nie przedstawiono oddzielnie wyników w podgrupie chorych otrzymujących ide-cel

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano ogólnie terapie CAR-T, i nie podano jakie poszczególne terapie stosowano; ogółem oceniano ryzyko powikłań w wyniku zakażeń u pacjentów otrzymujących terapię CAR-T

Nieprawidłowy komparator - porównanie MAIC; ide-cel (dane z badania KarMMa [NCT03361748]) vs cilta-cel (dane z badania CARTITUDE-1 [NCT03548207]) u chorych na rrrMM

Nieodpowiedni komparator - analiza pośrednia z dopasowaniem (MAIC), w której porównano ze sobą terapie ide-cel oraz cilta-cel, który nie był komparatorem uwzględnianym w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza w podgrupie japońskich pacjentów z badania KarMMa [NCT03361748]; dane takie nie stanowiły przedmiotu oceny w niniejszym raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza wartości prognozy stycznej odpowiedzi serologicznej i MRD po terapii ide-cel w badaniu klinicznym fazy II KarMMa (NCT03361748)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu rasy (czarna, biała) i pochodzenia etnicznego (latynoskie i nie-latynoskie) na kliniczne punkty końcowe uzyskiwane po leczeniu ide-cel; nie przedstawiono zbiorczego wyniku dla całej populacji

- Qi Y, Li H, Qi K, Zhu F, Cheng H, Chen W, Yan Z, Li D, Sang W, Fei X, Gu W, Miao Y, Huang H, Wang Y, Qiu T, Qiao J, Pan B, Shi M, Wang G, Li Z, Zheng J, Xu K, Cao J. Clinical outcomes and microenvironment profiling in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease receiving anti-BCMA CAR T-cell-based therapy. *Am J Hematol* 2024; 99(12):2286-2295. DOI:10.1002/ajh.27469
- Qi Y, Li H, Qi K, Zhu F, Cheng H, Chen W, Yan Z, Li D, Sang W, Fei X, Gu W, Miao Y, Huang H, Wang Y, Qiu T, Qiao J, Pan B, Shi M, Wang G, Li Z, Zheng J, Xu K, Cao J. Clinical outcomes and microenvironment profiling in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease receiving anti-BCMA CAR T-cell-based therapy. *Am J Hematol* 2024. DOI:10.1002/ajh.27469
- Rashid A, Wesson W, Abdallah AO, Snyder J, Venkatesh P, Mushtaq MU, Shune L, Witek MA, McGuirk JP, Soper SA, Cui W, Ahmed N. BCMA-Directed MRD Detection as a Predictor of Relapse after BCMA CAR T in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25(1):52-57. DOI:10.1016/j.clml.2024.10.003
- Rejeski K, Hansen DK, Bansal R, Sesques P, Ailawadhi S, Logue JM, Bräunlein E, Cordas Dos Santos DM, Freeman CL, Alsina M, Theurich S, Wang Y, Krackhardt AM, Locke FL, Bachy E, Jain MD, Lin Y, Subklewe M. The CAR-HEMATOTOX score as a prognostic model of toxicity and response in patients receiving BCMA-directed CAR-T for relapsed/refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2023; 16(1):88. DOI:10.1186/s13045-023-01465-x
- Schorr C, Forindez J, Espinoza-Gutierrez M, Mehta R, Grover N, Perna F. Thrombotic Events Are Unusual Toxicities of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies. *Int J Mol Sci* 2023; 24(9). DOI:10.3390/ijms24098349
- Zhou D, Wang Y, Cheng H, Zhu L, Chen W, Li H, Zhang X, Xia J, Qi Y, Ma S, Zhu F, Yan Z, Qi K, Sang W, Sun H, Li D, Cao J, Li Z, Xu K. Factors associated with infection events after chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *J Infect Chemother* 2023; 29(2):179-185. DOI:10.1016/j.jiac.2022.10.012
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu nie podano jaki produkt CAR-T był stosowany i na podstawie dostępnych informacji nie jest możliwe jego sprawdzenie
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano ogólnie terapie CAR-T, i nie podano jakie poszczególne terapie stosowano; ogółem oceniano skuteczność terapii wśród chorych z chorobą pozaszpikową
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu nie podano jaki produkt CAR-T był stosowany i na podstawie dostępnych informacji nie jest możliwe jego sprawdzenie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wyniku CAR-HEMATOTOX (HT) jako modelu prognostycznego toksyczności i odpowiedzi na leczenie produktami CAR-T (ide-cel i ciltacel); spośród 113 pacjentów ide-cel otrzymało 106 chorych (94%); nie przedstawiono wyników oddzielnie dla poszczególnych leków
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów z różnymi schorzeniami (w tym z MM), otrzymującymi różne terapie CAR-T; nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentów z RRMM otrzymujących ide-cel
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu nie podano jaki produkt CAR-T był stosowany i na podstawie dostępnych informacji nie jest możliwe jego sprawdzenie

19.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Akhtar 2024** Akhtar OS, Sheeba BA, Azad F, Alessi L, Hansen D, Alsina M, Baz R, Shain K, Grajales Cruz A, Castaneda Puglianini O, Liu H, Blue B, Nishihori T, Al Jumayli M, Extermann M, Locke FL, Mhaskar R, Freeman CL. Safety and efficacy of anti-BCMA CAR-T cell therapy in older adults with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2024; 15(2). DOI:10.1016/j.jgo.2023.101628
- Chitkara 2024** Chitkara A, Sreenivasan S, Yin Y, Rai M, Sadashiv S. Venous Thromboembolism Risk in Hematological Malignancies Post-Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy: A Meta-Analysis of Phase 2 and Phase 3 Clinical Trials. *Curr Oncol* 2024; 31(8):4338-4345. DOI:10.3390/curroncol31080323
- Cordas dos Santos 2024** Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, Gafter-Gvili A, Alberge J-B, Cliff ERS, Theurich S, von Bergwelt-Baildon M, Ghobrial IM, Subklewe M, Perales M-A, Rejeski K. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med* 2024; 30(9):2667-2678. DOI:10.1038/s41591-024-03084-6
- Davis 2022** Davis JA, Shockley A, Hashmi H. The emergence of b-cell maturation antigen (BCMA) targeting immunotherapy in multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract* 2022; 28(4):960-968. DOI:10.1177/10781552211073517
- Han 2024** Han MW, Jeong SY, Suh CH, Park H, Guenette JP, Huang RY, Kim KW, Yoon DH. Incidence of immune effector cell-associated neurotoxicity among patients treated with CAR T-cell therapy for hematologic malignancies: systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2024; 15. DOI:10.3389/fneur.2024.1392831
- Hu 2023** Hu D, Chen L, Yan D, Dong W, Chen M, Niu S, Wang S, Zhang J, Nie X, Fang Y. Effectiveness and safety of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell treatment in relapsed/refractory multiple myeloma: a comprehensive review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Front Pharmacol* 2023; 14. DOI:10.3389/fphar.2023.1149138
- Kazzi 2023** Kazzi C, Kuznetsova V, Siriratnam P, Griffith S, Wong S, Tam CS, Alpitsis R, Spencer A, O'Brien TJ, Malpas CB, Monif M. Cognition following chimeric antigen receptor T-cell therapy: A systematic review. *J Autoimmun* 2023; 140. DOI:10.1016/j.jaut.2023.103126
- Liang 2024** Liang X, Wang Y, Luo B, Lin B, Lu W, Tian S, Liu D, Wang L. Comparison of CAR T-cell and bispecific antibody as third-line or later-line treatments for multiple myeloma: a meta-analysis. *J Immunother Cancer* 2024; 12(11). DOI:10.1136/jitc-2024-010064
- Mazetto 2024** Mazetto RASV, Monteiro SON, Bulhões E, Defante MLR, Antunes VLJ, Balieiro CCA, Feitoza L, Ferreira ALC, Carvalho AM, Guida C. The cardiotoxic effects of CAR-T cell therapy: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2024; 113(6):798-809. DOI:10.1111/ejh.14289
- Midha 2023** Midha S, Hartley-Brown MA, Mo CC, Hossain S, Nadeem O, O'Donnell EK, Bianchi G, Sperling AS, Laubach JP, Richardson PG. A safety review of recently approved and emerging drugs for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(11):1049-1071. DOI:10.1080/14740338.2023.2274420
- Peery 2024** Peery MR, Hill H, Sharps A, Zaver A, Moore DC. B-Cell Maturation Antigen-Directed Immunotherapies for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice. *Ann Pharmacother* 2024; 10600280241282115. DOI:10.1177/10600280241282115
- Pereira 2024** Pereira R, Bergantim R. An Assessment of the Effectiveness and Safety of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiple Myeloma Patients with Relapsed or Refractory Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2024; 25(9). DOI:10.3390/ijms25094996
- Zhang 2021** Zhang L, Shen X, Yu W, Li J, Zhang J, Zhang R, Li J, Chen L. Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Med* 2021; 53(1):1547-1559. DOI:10.1080/07853890.2021.1970218

19.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Anderson LD Jr. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) CAR T-cell therapy for relapsed and refractory multiple myeloma. *Future Oncol* 2022; 18(3):277-289. DOI:10.2217/fon-2021-1090

Beinfeld M, Fluetsch N, Pearson SD, Lee S, McQueen B, Ollendorf DA. Anti B-cell maturation antigen CAR T-cell and antibody drug conjugate therapy for heavily pre-treated relapsed and refractory multiple myeloma. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27(9):1315-1320. DOI:10.18553/jmcp.2021.27.9.1315

Cancanelli L, Rivano M, Di Spazio L, Chiumente M, Mengato D, Messori A. Survival in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma: Indirect Comparison of Six New Treatments. *Hematol Rep* 2023; 15(1):57-65. DOI:10.3390/hematolrep15010006

Efficace F, Cannella L, Sparano F, Giesinger JM, Vignetti M, Baron F, Bruera E, Luppi M, Platzbecker U. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Hematologic Malignancies and Patient-reported Outcomes: A Scoping Review. *HemaSphere* 2022; 6(12):E802. DOI:10.1097/HS9.0000000000000802

Gagelmann N, Ayuk F, Atanackovic D, Kröger N. B cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis. *Eur J Haematol* 2020; 104(4):318-327. DOI: 10.1111/ejh.13380

George LL, Deshpande SR, Cortese MJ, Kendall EK, Chatrari A, Shah Z, Zhao J, Anwer F. Emerging Targets and Cellular Therapy for Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2021; 21(11):741-751. DOI:10.1016/j.clml.2021.06.003

Hamadeh IS, Friend R, Mailankody S, Atrash S. Chimeric antigen receptor T-cells: a review on current status and future directions for relapsed/refractory multiple myeloma. *Front Oncol* 2024; 14:1455464. DOI:10.3389/fonc.2024.1455464

Mancuso K, Barbato S, Talarico M, Tacchetti P, Zamagni E, Cavo M. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) for the treatment of triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2025; 25(1):27-46. DOI:10.1080/14712598.2024.2433518

Martin T, Jackson CC, Pcaud L, Madduri D, Jagannath S. Recent Advances in the Use of Chimeric Antigen Receptor-Expressing T-Cell Therapies for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023; 23(1):22-27. DOI:10.1016/j.clml.2022.09.001

Oriol A, Abril L, Torrent A, Ibarra G, Ribera JM. The role of idecabtagene vicleucel in patients with heavily pre-treated refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2021; 12:20406207211019622. DOI:10.1177/20406207211019622

Parikh RH, Lonial S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: A comprehensive review of current data and implications for clinical practice. *CA Cancer J Clin* 2023; 73(3):275-285. DOI:10.3322/caac.21771

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne prezentujące opis produktu ide-cel pod kątem wytwarzania, farmakologii, skuteczności i toksyczności, zgodnie z opisem w dotychczas opublikowanych badaniach

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników oceny skuteczności ani bezpieczeństwa produktu ide-cel

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą; włączono badanie KarMMa, ale przedstawiono wyników bezpośrednio dla produktu ide-cel, dostępny jest jedynie wynik HR dla OS dla porównania cilta-cel vs ide-cel, czyli z produktem nie będącym poszukiwanym komparatorem w niniejszym raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym analizowano sposoby oceny jakości życia u pacjentów z nowotworami hematologicznymi leczonymi CAR-T - uwzględniono badanie KarMMa, ale nie zaprezentowano dla niego wyników

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników oceny skuteczności ani bezpieczeństwa produktu ide-cel

Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu najpierw odnaleziono wszystkie badania oceniające CAR-T w terapii szpiczaka plazmocytozowego, które zarejestrowano na stronie clinicaltrials.gov, a następnie na tej podstawie, korzystając z ich numerów identyfikacyjnych, przeprowadzono wyszukiwanie w PubMed, Google Scholar oraz doniesieniach konferencyjnych, bez wpisywania ogólnych kwerend dotyczących jednostki chorobowej i interwencji

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne, w którym przedstawiono kompleksowy opis wytwarzania komórek CAR-T, publikowane dane dotyczące skuteczności klinicznej zatwierdzonych produktów, ich ograniczeń i mechanizmów oporności, a także niektóre z obecnie opracowywanych platform badawczych, które mają na celu obejście niedociągnięć dostępnych produktów; nie przedstawiono danych pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie ide-cel w leczeniu rrMM, ale nie przedstawiono w nim informacji o przebiegu przeprowadzonego wyszukiwania, które pozwoliłoby zakwalifikować je jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ostatnie postępy w użyciu terapii CAR-T w leczeniu chorych z rrMM; nie przedstawiono danych pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja w formie listu do edytora (komentarz do badania)

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne prezentujące opis rozwoju terapii komórkami CAR-T w szpiczaku, wyniki znaczących badań klinicznych, toksyczność i ograniczenia terapii komórkami CAR-T oraz strategię pokonywania wyzwań terapeutycznych związanych z komórkami CAR-T w nadziei na wyleczenie szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny

- Quintás-Cardama A. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed Myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384(24):2357. DOI:10.1056/NEJMc2105069
- Roex G, Timmers M, Wouters K, Campillo-Davo D, Flumens D, Schroyens W, Chu Y, Berneman ZN, Lion E, Luo F, Anguille S. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1):164. DOI: 10.1186/s13045-020-01001-1
- Rotte A, Frigault MJ, Ansari A, Gliner B, Heery C, Shah B. Dose-response correlation for CAR-T cells: A systematic review of clinical studies. *J Immunother Cancer* 2022; 10(12). DOI:10.1136/jitc-2022-005678
- Shah N, Sussman M, Crivera C, Valluri S, Benner J, Jagannath S. Comparative Effectiveness Research for CAR-T Therapies in Multiple Myeloma: Appropriate Comparisons Require Careful Considerations of Data Sources and Patient Populations. *Clin Drug Investig* 2021; 41(3):201-210. DOI:10.1007/s40261-021-01012-x
- Shih SC, Bhella S. Review of CAR T-Cell Therapy in Multiple Myeloma: A Canadian Perspective. *Curr Oncol* 2024; 31(7):3949-3967. DOI:10.3390/curroncol31070292
- Tu W, Xiao Y, Wang Y, Luo R, Chen ZS. Idecabtagene vicleucel for relapsed/refractory multiple myeloma: a review of recent advances. *Drugs Today (Barc)* 2022; 58(3):117-132. DOI:10.1358/dot.2022.58.3.3381592
- Xia Y, Tang L, Hu Y. The risk factors for coagulation disorder of chimeric antigen receptor-T cell therapy in patients with hematological tumors: A systematic review and meta-analysis. *Technol Health Care* 2023; 31(6):2363-2380. DOI: 10.3233/THC-220537
- Yang X, Wang F, Yuan X, Yang B, Chen J, Cheng J, Liu G, Tang D, Xu X, Wang S, He Z, Liu Y, Li Y. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T cells targeting BCMA and GPRC5D in relapsed or refractory multiple myeloma. *Front Immunol* 2024; 15:1466443. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1466443
- Zinzi A, Gaio M, Liguori V, Cagnotta C, Paolino D, Paolisso G, Castaldo G, Nicoletti GF, Rossi F, Capuano A, Rafaniello C. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: A definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data. *Pharmacol Res* 2023; 190:106742. DOI:10.1016/j.phrs.2023.106742
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja w formie listu do edytora (komentarz do badania)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników oceny skuteczności ani bezpieczeństwa produktu ide-cel
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników oceny skuteczności ani bezpieczeństwa produktu ide-cel
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat porównawczej oceny efektywności terapii CAR-T u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, w którym nie przedstawiono wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu ide-cel
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym omówiono zastosowanie terapii CAR-T u pacjentów z MM z perspektywy kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym podsumowano ostatnie osiągnięcia terapii ide-cel w walce ze szpiczakiem mnogim, w tym jej podstawowe cechy, wyniki badań przedklinicznych i klinicznych oraz przyszłe badania nad terapią CAR-T ide-cel; nie przedstawiono danych pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników oceny skuteczności ani bezpieczeństwa produktu ide-cel
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników oceny skuteczności ani bezpieczeństwa produktu ide-cel
- Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny oceniający częstość nawrotu po terapii CAR-T; w kryteriach wyszukiwania uwzględniano ide-cel, ale ostatecznie nie włączono do oceny żadnego badania oceniającego tą terapię

19.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16.01.2025 roku.

Tabela 171. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"idecabtagene vicleucel"[nm] OR "idecabtagene vicleucel"[all] OR bb2121[tw] OR "ide-cel"[tw] OR "BCMA CAR-T" OR "BCMA-directed CAR-T"	423
2	"multiple myeloma"[mh] OR "multiple myeloma"[all]	65805
3	#1 AND #2	367

Tabela 172. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('idecabtagene vicleucel'/exp OR 'idecabtagene vicleucel' OR 'bb2121' OR 'ide-cel' OR 'bcma car-t' OR 'bcma-directed car-t') AND [embase]/lim	1523
2	('multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma') AND [embase]/lim	107694
3	#1 AND #2	1299

Tabela 173. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"idecabtagene vicleucel" OR bb2121 OR "ide-cel" OR "BCMA CAR-T" OR "BCMA-directed CAR-T"	57
2	[mh "multiple myeloma"] OR "multiple myeloma"	6811
3	#1 AND #2	57

19.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

19.9.1 Badanie RCT *KarMMa-3*

Tabela 174. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *KarMMa-3*.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe randomizowane badanie 3 fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	49 w 12 krajach	Sponsor	2seventy bio (dawniej bluebird bio) i Celgene, spółka Bristol-Myers Squibb
Okres obserwacji	- DCO 18.04.2022: mediana 18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4) dla analizy interim PFS (<i>Rodriguez-Otero 2023</i>) - DCO 03.10.2022: mediana 24,1 mies. (zakres: 5,9-41,0) dla dodatkowej analizy bezpieczeństwa (donesienie konferencyjne <i>Baz 2023</i>) - DCO 28.04.2023: mediana 30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8) dla analizy końcowej PFS (<i>Ailawadhi 2024</i>)		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby oszacowano 381 pacjentów poddanych randomizacji w stosunku 2:1 do grup ide-cel i SOC, przy założeniu mediany PFS 14 i 9 miesięcy odpowiednio w grupach, dwóch analizach <i>interim</i> , wymagane jest 247 zdarzeń PFS dla końcowej analizy, przy mocy statystycznej około 90% i dwustronnym poziomie istotności 0,05. Zakładając, że wskaźnik zdarzeń wyniesie 65%, losowo zostanie przydzielonych 381 osób.		
Analiza statystyczna	Główną analizę stanowi porównanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) pomiędzy ramionami schematu ide-cel i standardowego (SOC). Przy randomizacji w stosunku 2:1 i dwóch analizach <i>interim</i> PFS, wymagane jest około 289 zdarzeń PFS do końcowej analizy PFS, co zapewni ogólną moc statystyczną około 94% do wykrycia HR = 0,643 (poprawa mediany PFS z 9 miesięcy do 14 miesięcy) przy użyciu jednostronnego testu logarytmicznego rang z ogólnym poziomem istotności 0,025. Biorąc pod uwagę potencjalną nieproporcjonalną funkcję ryzyka z powodu opóźnionego leczenia w badaniu w ramieniu ide-cel o 1 miesiąc po randomizacji, moc statystyczna została oszacowana na >85%. W momencie drugiej analizy <i>interim</i> dla PFS hipoteza zerowa o braku różnic zostanie odrzucona przy wartości $p \leq 0,012$ dla 80% dostępnej informacji, przy około 232 zdarzeniach PFS. Jednak na podstawie rzeczywistych obserwacji (242 z 289 oczekiwanych zdarzeń PFS, 84% informacji), hipoteza zerowa zostanie odrzucona dla $p \leq 0,014$ (jednostronna zgodnie z planem statystycznym; przeprowadzono również test dwustronny). Końcowa analiza zostanie przeprowadzona jeśli granica wyższości (<i>superiority boundary</i>) nie zostanie przekroczona w drugiej analizie interim, wówczas hipoteza zerowa zostanie odrzucona dla $p \leq 0,021$. W analizie zastosowano hierarchiczną procedurę celem kontroli wielokrotnych porównań. Najpierw analizowano PFS, następnie ORR, która była testowana na tym samym poziomie istotności co PFS. Wielkość próby 381 pacjentów zapewni $\geq 90\%$ moc dla ORR, z jedną analizą <i>interim</i> (przeprowadzoną w trakcie drugiej analizy <i>interim</i> dla PFS) i jedną analizę końcową ORR (przeprowadzoną w trakcie końcowej analizy PFS), przy założeniu, że ORR wynosi około 68% w ramieniu ide-cel i 50% w ramieniu SOC. Analiza OS była trzecia w hierarchii, z dwiema analizami <i>interim</i> zaplanowanymi w trakcie drugiej analizy <i>interim</i> i końcowej dla PFS, z analizą końcową o mocy 80% i dwustronnym poziomem istotności 0,05, przy 220 zdarzeniach OS (zgonach), mediana 27 mies. i 17,5 mies. odpowiednio w grupach ide-cel i SOC. Jednostronna granica wyższości 0,01 dla analizy <i>interim</i> OS, w momencie analizy końcowej PFS. Granica wyższości dla końcowej analizy OS zostanie ustalona zgodnie z granicą Haybittle-Peto w oparciu o rzeczywistą wydaną alfa i rzeczywistą frakcję informacji użytą w dwóch analizach okresowych OS w celu zachowania ogólnej alfa 0,025 jednostronnie (zgodnie z planem statystycznym; zostanie również przeprowadzony test dwustronny).		

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024; doniesienia konferencyjne Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024)

Analiza końcowa PFS została zaplanowana dla populacji ITT po wystąpieniu 289 zdarzeń PFS. Analiza interim (IA) OS została zaplanowana w momencie końcowej analizy PFS, a końcowa analiza OS została zaplanowana po wystąpieniu około 222 zgonów. Ogółem, badanie ma moc ~50% dla końcowej analizy OS przy jednostronnym poziomie istotności 0,025.

Ze względu na możliwość zakłócenia interpretacji OS w związku z przechodzeniem (*cross-over*) pacjentów z grupy SOC do ide-cel po wystąpieniu PD, zaplanowano i przeprowadzono 2 wstępnie określone analizy wrażliwości OS korygujące *crossover*: 2-etapowy model Weibulla (2-stage *accelerated failure time*) i model RPSFT (*rank-preserving structural failure time model*). Ponadto dla OS przeprowadzono analizę *post-hoc* metodą IPCW (*inverse-probability-of-censoring weighting*).

Punkty końcowe typu czas do zdarzenia (*time-to-event*) analizowano za pomocą metody Kaplan-Meier, HR obliczano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.

Analiza ITT – główna analiza; wszyscy chorzy poddani randomizacji.

Analiza mITT – populacja możliwa do oceny skuteczności (EE, *Efficacy Evaluable*), będzie obejmować wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania i mieli wykonaną ocenę skuteczności na początku badania i co najmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu badania. Populacja EE zostanie wykorzystana do wybranej analizy skuteczności, w tym do głównego punktu końcowego skuteczności (PFS), kluczowych drugorzędnych punktów końcowych i innych drugorzędowych punktów końcowych o znaczeniu klinicznym.

Analiza bezpieczeństwa – w populacji leczonej, czyli pacjentów, którzy otrzymali leczenie (ide-cel lub w ramieniu SOC: DPd, DVd, IRd, EloPd, Kd)

Okres obserwacji (FU) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty odcięcia danych.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- PFS w populacji ITT, ocena BIRC: Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Drugorzędowe punkty końcowe:

Punkty końcowe

• ORR, ocena BIRC	sCR, rygorystyczna całkowita odpowiedź	CR (jak zdefiniowane poniżej) + prawidłowy stosunek FLC w surowicy i brak klonalnych komórek plazmatycznych w badaniu immunohistochemicznym
	CR, całkowita odpowiedź	Ujemny wynik testu immunofiksacji w surowicy oraz moczu, zanik obecności plazmocytów w tkankach miękkich, <5% plazmocytów w szpiku kostnym. U pacjentów, u których jedyną mierzalną chorobą jest poziom FLC w surowicy: normalny stosunek FLC od 0,26 do 1,65.
	VGPR, bardzo dobra częściowa odpowiedź	Białko M wykrywalne w surowicy lub osoczu metodą immunofiksacji, ale nie elektroforezy, oraz ≥90% zmniejszenie stężenia białka M w surowicy i stężenie białka M w moczu <100 mg/24h. U pacjentów, u których jedyną mierzalną chorobą jest poziom FLC w surowicy: >90% spadek różnicy między poziomami FLC w obszarach zajętych i niezajętych
	PR, częściowa odpowiedź	≥50% redukcja białka M w surowicy i zmniejszenie stężenia białka M w 24h zbiórce moczu o ≥90% lub do <200 mg/24 godziny. Jeśli białko M w surowicy i moczu jest niemierzalne, wymagane jest ≥50% zmniejszenie różnicy między poziomami FLC miejsc zaangażowanych i niezaangażowanych, zamiast kryteriów białka M. Jeśli białko M w surowicy i moczu jest niemierzalne, a badanie FLC w surowicy jest również niemierzalne, wymagane jest ≥50% zmniejszenie ilości komórek plazmatycznych zamiast białka M, pod warunkiem, że wyjściowy odsetek komórek plazmatycznych w szpiku kostnym wyniósł ≥30%.

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje *Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024*; do-
niesienia konferencyjne *Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero*
2023a, Einsele 2024)

	W przypadku obecnych wyjściowo zmian plazmocytowych w tkan- kach miękkich, wymagano zmniejszenia ich rozmiaru o $\geq 50\%$.
minR, mini- malna od- powiedź	$\geq 25\%$, ale $\leq 49\%$ redukcja białka M w surowicy i redukcja białka M w 24h zbiórce moczu o 50-89%. W przypadku obecnych wyjściowo zmian plazmocytowych w tkan- kach miękkich, wymagano zmniejszenia ich rozmiaru o $\geq 50\%$.
StD, choroba stabilna	Nie spełnienie kryteriów dla CR, VGPR, PR, minR, PD
PD, progresja choroby	Wzrost o 25% od najniższej wartości odpowiedzi w którymkolwiek z poniższych: – stężenia białka M w surowicy (absolutna zmiana musiała wynosić $\geq 0,5$ g/dl) – stężenia białka M w moczu (zwiększenie o ≥ 200 mg/24h) – w przypadku niemierzanego białka M w surowicy i moczu: wzrost różnicy między poziomami FLC miejsc zaangażowanych i niezaanga- żowanych (bezwzględny wzrost o ≥ 10 mg/dl) – w przypadku niemierzanego białka M w surowicy i moczu i niemie- rzanego FLC w surowicy: wzrost odsetka komórek plazmatycznych w szpiku kostnym (bezwzględny wzrost o $\geq 10\%$) – pojawienie się nowej zmiany, $\geq 50\%$ zwiększenie od wartości nadir sumy >1 zmiany lub $\geq 50\%$ wzrost najdłuższej średnicy poprzedniej zmiany >1 cm w osi krótkiej; $\geq 50\%$ wzrost liczby krążących komórek plazmatycznych (minimum 200 komórek/ μ l), jeśli jest to jedyny wskaźnik choroby
nawrót	Wystąpienie ≥ 1 z poniższych: – bezpośrednie wskaźniki rozwoju choroby i/lub pogorszenia czynno- ści narządów końcowych (cechy CRAB), które uważa się za powią- zane z podstawowym zaburzeniem proliferacji komórek plazma- tycznych – rozwój nowych plazmocytomów tkanek miękkich lub zmian kost- nych – zdecydowany wzrost rozmiaru istniejących plazmocytomów lub zmian kostnych. Zdecydowany wzrost jest definiowany jako wzrost o 50% ($i \geq 1$ cm) mierzony seryjnie przez sumę iloczynów mierzalnej zmiany – hiperkalcemia (>11 mg/dl) – zmniejszenie stężenia hemoglobiny o >2 g/dl niezwiązany z terapią lub innymi stanami niezwiązanymi ze szpiczakiem – wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o ≥ 2 mg/dl – nadmierna lepkość związana z paraproteina w surowicy
• OS	Całkowite przeżycie zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.
• MRD (<i>minimal residual dis- ease</i>), ocena NGS (<i>next-gener- ation sequenc- ing</i>)	Ujemny status minimalnej choroby resztkowej (MRD) oceniano w aspiracie szpiku kostnego i określano przy poziomie czułości co najmniej 10^{-5} i 10^{-6} komórek jądrza- stych przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Główna analiza nega- tywnej odpowiedzi MRD wykorzystywała poziom czułości 10^{-5} . Negatywność MRD określano na podstawie ≥ 1 ujemnej wartości MRD w ciągu 3 miesięcy przed osią- gnięciem CR lub wyższej do czasu progresji/śmierci (wyłącznie) w oparciu o popula- cję ITT.
• PFS2	Czas od randomizacji do drugiej obiektywnej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze
• TTR (<i>Time To Re- sponse</i>), w popu- lacji ITT	Czas do odpowiedzi (TTR) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej doku- mentacji częściowej odpowiedzi lub lepszej, w oparciu o IMWG. TTR analizowano w populacji osób z odpowiedzią w populacji ITT.

KarMMa-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje *Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024*; doniesienia konferencyjne *Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024*)

• DOR (<i>Duration Of Response</i>), w populacji ITT	Czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowano jako czas od pierwszej dokumentacji częściowej odpowiedzi lub lepszej do progresji choroby. DOR analizowano w populacji osób z odpowiedzią w populacji ITT.
• TTNT (<i>Time To Next Treatment</i>)	Czas od randomizacji do pierwszego dnia, w którym pacjent otrzymuje kolejne leczenie przeciwszpizczakowe
• HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem zgłaszana przez pacjentów oraz objawy związane ze szpiczakiem mnogim mierzone kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 oraz EORTC-QLQ-MY20. Wyniki użyteczności zdrowotnej oceniane przez EQ-5D-5L.
• Bezpieczeństwo, w tym CAR-T <i>cel-related</i> AEs, CRS (<i>cytokine release syndrome</i>), iINT (<i>investigator-identified neurotoxicity</i>)	

Interwencja i komparatory

Leczenie idekabtagenem vicleucel (*ide-cel*) składało się z 3 okresów:

3. Leczenie wstępne (leukaferaza i terapia pomostowa [jeśli była potrzebna]),
4. Leczenie właściwe (chemioterapia limfodeplecyjna i wlew *ide-cel*),
5. Obserwacja po leczeniu (po wlewie *ide-cel*).

W razie potrzeby, według uznania badacza, pacjenci mogli otrzymać terapię pomostową przeciwszpizczakową przed chemioterapią limfodeplecyjną, podczas gdy *ide-cel* był produkowany, pod warunkiem, że ostatnia dawka terapii pomostowej została podana ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Terapia pomostowa może obejmować do 1 cyklu daratumumabu/pomalidomidu/deksametazonu (DPd), daratumumabu/bortezomibu/deksametazonu (DVd), iksazomibu/lenalidomidu/deksametazonu (IRd), karfilzomibu/deksametazonu (Kd) lub elotuzumabu/pomalidomidu/deksametazonu (EloPd). Wybór terapii pomostowej zależał od najświeższego ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego w oparciu o następujące kryteria według uznania badacza i został przypisany przed randomizacją:

- Pacjenci, którzy otrzymywali daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część swojego ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DVd, IRd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DPd, IRd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali ixazomib w skojarzeniu z lenalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DPd, DVd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali karfilzomib z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DPd, DVd, IRd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymywali elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część swojego ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać do 1 cyklu DPd, DVd, IRd lub Kd.

U pacjentów, którzy spełniali ≥ 1 z następujących kryteriów w dniu zaplanowanej infuzji *ide-cel*, infuzję opóźniono: podejrzenie lub aktywna infekcja ogólnoustrojowa, wystąpienie gorączki $\geq 38^\circ\text{C}/100,4^\circ\text{F}$ (niezwiązanej z chorobą podstawową), konieczność stosowania dodatkowego tlenu w celu utrzymania saturacji $>91\%$, arytmia serca niekontrolowana leczeniem farmakologicznym, niedociśnienie wymagające wsparcia wazopresorem, nowe wystąpienie lub pogorszenie innej niehematologicznej dysfunkcji narządów stopnia ≥ 3 lub przyjmowanie któregośkolwiek z zabronionych leków.

Pacjenci losowo przydzieleni do ramienia standardowego schematu (SOC) otrzymali DPd, DVd, IRd, Kd lub EloPd, według uznania badacza, na podstawie indywidualnego stanu pacjenta i wcześniejszej historii leczenia:

- Pacjenci, którzy otrzymali daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać DVd, IRd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać DPd, IRd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali ixazomib w skojarzeniu z lenalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać DPd, DVd, Kd lub EloPd.
- Pacjenci, którzy otrzymali karfilzomib z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpizczakowego, mogą otrzymać DPd, DVd, IRd lub EloPd.

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024; doniesienia konferencyjne Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024)

- Pacjenci, którzy otrzymali elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem z deksametazonem lub bez niego jako część ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpczakowego, mogą otrzymać DPd, DVd, IRd lub Kd.
- Pacjenci, którzy nie otrzymali DPd, DVd, IRd, Kd lub ELoPd jako części ich ostatniego schematu leczenia przeciwszpczakowego, mogą otrzymać DPd, DVd, IRd, Kd lub ELoPd.

Te opcje leczenia odzwierciedlają najlepsze dostępne wybory w zakresie standardowej opieki w trakcie prowadzenia badania. W ramach poprawki protokołu 2.0 (grudzień 2019 r.) ELoPd i Kd zostały dodane jako standardowe opcje schematu po zaprojektowaniu badania i rozpoczęciu rekrutacji.

Cykle DPd trwały 28 dni. Pacjenci otrzymywali dożylnie daratumumab w dawce 16 mg/kg co tydzień w cyklach 1 i 2, a następnie co 2 tygodnie w cyklach od 3 do 6 i co 4 tygodnie od tego momentu; pomalidomid w dawce 4 mg na dobę doustnie w dniach od 1 do 21; deksametazon w dawce 40 mg (20 mg na tydzień u pacjentów w wieku >75 lat) podawano co tydzień oraz przed i po wlewach daratumumabu.

W przypadku DVd pacjenci otrzymywali osiem 21-dniowych cykli dożylnego daratumumabu w dawce 16 mg/kg co tydzień w cyklach od 1 do 3 oraz w dniu 1 w cyklach od 4 do 8, a następnie co 4 tygodnie; osiem 21-dniowych cykli 1,3 mg/m² podskórnego bortezomibu (dni 1, 4, 8 i 11) i 20 mg doustnego deksametazonu (dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12).

W przypadku IRd pacjenci otrzymywali ixazomib w dawce 4 mg w dniach 1, 8 i 15 w cyklach 28-dniowych; doustny lenalidomid w dawce 25 mg w dniach 1 do 21 w cyklach 28-dniowych; i deksametazon 20–40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 28-dniowych.

W przypadku Kd karfilzomib podawano dożylnie w dawce 20 mg/m² w cyklu 1. w dniach 1. i 2. w cyklu 28-dniowym oraz w dawce 56 mg/m² w dniach 8., 9., 15. i 16. cyklu 1. oraz w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. od tego momentu; deksametazon 20 mg podawano w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 28-dniowych.

Cykle ELoPd trwały 28 dni. Pacjenci otrzymywali dożylnie elotuzumab w dawce 10 mg/kg w dniach 1., 8., 15. i 22. podczas cykli 1. i 2. oraz 20 mg/kg w dniu 1. każdego kolejnego cyklu; doustnie pomalidomid w dawce 4 mg na dobę w dniach od 1. do 21. każdego cyklu; doustnie deksametazon w dawce 40 mg (pacjenci ≤75 lat) lub 20 mg (pacjenci >75 lat) na tydzień, z wyjątkiem dni podawania elotuzumabu, kiedy pacjenci w grupie elotuzumabu otrzymywali deksametazon zarówno doustnie (28 mg u pacjentów ≤75 lat lub 8 mg u pacjentów >75 lat), jak i dożylnie (8 mg).

Mierzalną chorobę zdefiniowano na podstawie stężenia białka monoklonalnego w surowicy (≥0,5 g/dl) lub w moczu (≥200 mg/24 godziny) lub wolnych łańcuchów lekkich (FLC) w surowicy (zaangażowane FLC ≥10 mg/dl z nieprawidłowym stosunkiem).

Pacjenci w ramieniu standardowego schematu kwalifikowali się do otrzymywania ide-cel po potwierdzeniu objawów PD przez ocenę IRC (*cross-over*).

Czas trwania badania

Sryning w czasie 28 dni przed randomizacją. Kwalifikujący się uczestnicy zostaną zrandomizowani do leczenia w ramieniu ide-cel lub ramieniu leczenia SOC. Uczestnicy w ramieniu ide-cel po podaniu leku będą nadal obserwowani do czasu wystąpienia PD lub wycofania zgody. Uczestnicy w ramieniu SOC mogą kontynuować leczenie w ramach badania do czasu wystąpienia PD, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody.

Aby zapewnić dokładność i kompletność oceny głównego punktu końcowego skuteczności PFS, pacjenci, którzy trwale przezwali leczenie DPd, DVd lub IRd przed PD, będą nadal monitorowani w fazie obserwacji PFS do czasu wystąpienia PD. Nie oczekuje się, że pacjenci rozpoczną jakąkolwiek inną terapię przeciwszpczakową podczas fazy obserwacji PFS przed PD. Oczekuje się, że pacjenci będą mieli wizytę w momencie przerwania okresu obserwacji PFS.

Długoterminowa obserwacja

Wszyscy pacjenci leczeni ide-cel zostaną włączeni do oddzielnego długoterminowego badania obserwacyjnego po zakończeniu okresu obserwacji przeżycia lub po przedwczesnym przerwaniu udziału w badaniu. Pacjenci będą monitorowani przez okres do 15 lat od daty ostatniej infuzji ide-cel.

Kryteria wstrzymania lub zakończenia badania ze względów bezpieczeństwa

Dalsza randomizacja i leczenie w badaniu zostaną wstrzymane do czasu oceny Sponsora jeśli u któregoś z uczestników wystąpi którekolwiek z następujących poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 28 dni po infuzji ide-cel, jeśli nie są one związane z progresją choroby:

- Zagrożająca życiu (stopień 4) toksyczność przypisywana terapii protokołowej infuzji bb2121 (+/- chemioterapia LD), która jest nieoczekiwana, niemożliwa do opanowania (tj. nieustępująca do stopnia 3 lub niższego w ciągu 7 dni) i niezwiązana z leczeniem przeciwnowotworowym między leukaferazą a chemioterapią limfodeplecyjną;
- zgon.

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024; doniesienia konferencyjne Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024)

Badanie może zostać przerwane z następujących powodów:

- u jakiegokolwiek uczestnika rozwinie się niekontrolowana proliferacja ide-cel, która nie reaguje na leczenie
- u jakiegokolwiek uczestnika rozwinie się wykrywalny wirus replikacji lentiwirusowej (RCL) w trakcie badania
- sponsor/badacz uzna, że bezpieczeństwo uczestnika może być zagrożone w wyniku kontynuowania badania
- sponsor zdecyduje o przerwaniu/ograniczeniu rozwoju ide-cel we wskazaniach podlegających ocenie.

Przerwanie obserwacji przeżycia bez progresji

Następujące zdarzenia są uważane za wystarczające powody przerwania okresu obserwacji PFS:

- Progresja choroby
- Cięża
- AEs
- Wycofanie się pacjenta
- Zgon
- Utrata możliwości obserwacji
- Inne (należy określić w eCRF)

Zakończenie badania

- Ukończenie badania
- Niepowodzenie w wytworzeniu produktu (tylko dla osób przydzielonych losowo do ramienia ide-cel)
- Pacjent nie spełnia kryteriów kwalifikowalności do chemioterapii limfodeplecyjnej (tylko dla osób przydzielonych losowo do ramienia ide-cel)
- Wycofanie się pacjenta
- Zgon
- Utrata z obserwacji
- Inne (należy określić w eCRF)

Ekspozycja na leczenie (Rodríguez-Otero 2023)

Schemat

CAR-T	Liczba chorych, którzy otrzymali leczenie		Mediana liczby komórek CAR+ T podanych we wlewie (zakres)
Ide-cel	225 (100%)		445 (175-529) $\times 10^6$
Schemat standardowy	Liczba chorych, którzy otrzymali leczenie*	Mediana czasu trwania leczenia (zakres) [dni]†	Mediana liczby cykli (zakres)‡
DPd	41 (33%)	178,0 (11,0-967,0)	6,0 (1,0-35,0)
EloPd	30 (24%)	119,5 (14,0-399,0)	4,5 (1,0-14,0)
Kd	28 (22%)	178,0 (28,0-604,0)	6,5 (2,0-21,0)
IRd	20 (16%)	120,0 (21,0-623,0)	5,0 (1,0-22,0)
DVd	7 (6%)	86,0 (15,0-195,0)	5,0 (1,0-10,0)

* Procenty obliczone na podstawie 126 pacjentów w grupie standardowego schematu.

† Czas trwania leczenia zdefiniowany jako okres od pierwszej dawki do daty ostatniej dawki schematu.

‡ Cykl odnosi się do „miesiąca” zdefiniowanego w protokole, który wynosi 21 dni dla DVd i 28 dni dla wszystkich innych standardowych schematów.

CAR – chimeryczny receptor antygenowy, DPd – daratumumab/pomalidomid/deksametazon, DVd – daratumumab/bortezomib/deksametazon, EloPd – elotuzumab/pomalidomid/deksametazon, IRd – ixazomib/lenalidomid/deksametazon, Kd – karfilzomib/deksametazon.

Populacja

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje *Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024*; doniesienia konferencyjne *Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024*)

Kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat w momencie podpisania zgody na udział w badaniu (ICF)
- Udokumentowana diagnoza rrMM i choroba mierzalna, zdef. jako:
 - Białko M (elektroforeza białek surowicy [sPEP] lub elektroforeza białek moczu [uPEP]): sPEP $\geq 0,5$ g/dl lub uPEP ≥ 200 mg/24 godziny i/lub
 - MM łańcucha lekkiego bez mierzalnej choroby w surowicy lub moczu: wolny łańcuch lekki immunoglobuliny w surowicy ≥ 10 mg/dl (100 mg/l) i nieprawidłowy stosunek wolnego łańcucha lekkiego kappa lambda immunoglobuliny w surowicy
- ≥ 2 wcześniejsze schematy leczenia MM (indukcja z lub bez przeszczepu szpiku kostnego z lub bez terapii podtrzymującej jest uważana za jeden schemat)
- Wcześniejsze leczenie daratumumabem, inhibitorem proteasomu i schematem zawierającym związek immunomodulujący przez ≥ 2 kolejne cykle
- Oporność na ostatni schemat leczenia. Oporność jest definiowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni (mierzonych od ostatniej dawki dowolnego leku w ramach schematu) od zakończenia leczenia ostatnim schematem przeciwszpczakowym przed włączeniem do badania.
- Przynajmniej minimalna odpowiedź na ≥ 1 wcześniejszą terapię
- Status ECOG 0-1
- Ustąpienie wszelkich toksyczności niehematologicznych spowodowanych wcześniejszym leczeniem do nasilenia 1 stopnia lub wartości wyjściowej, z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej stopnia 2
- Odpowiedni dostęp naczyniowy dla leukaferazy
- Do badania należy włączyć wyłącznie osoby, które według oceny badacza byłyby brane pod uwagę w przypadku któregośkolwiek z 5 proponowanych standardowych schematów leczenia (DPd, DVD, IRd, Kd lub EloPd)
- Kobiety w wieku rozrodczym (FCBP) muszą:
 - Ujemny wynik testu ciążowego – w ramieniu ide-cel ujemny wynik testu ciążowego na obecność β -hCG w surowicy w trakcie skryningu i drugi przed chemioterapią limfodeplecyjną; w ramieniu SOC, dla pacjentów na DPd lub IRd: 2 ujemne wyniki testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; dla pacjentów na DVD: 1 ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Zgoda na wykonywanie testów ciążowych w trakcie badania w razie konieczności.
 - Praktykowanie prawdziwej abstynencji lub zgoda na stosowanie i przestrzeganie skutecznych środków antykoncepcyjnych. Metody antykoncepcji muszą obejmować 1 wysoce skuteczną i 1 dodatkową skuteczną (barierową) metodę antykoncepcji od momentu rozpoczęcia skryningu do ≥ 1 roku o wlewie ide-cel i do momentu kiedy komórki CAR-T nie będą już obecne w qPCR w dwóch kolejnych testach; lub ≥ 90 dni po ostatniej dawce daratumumabu, bortezomibu lub iksazomibu lub 28 dni po ostatniej dawce pomalidomidu lub lenalidomidu, w zależności od tego, co nastąpi później.
 - Zgoda na powstrzymanie się od karmienia piersią podczas uczestnictwa w badaniu: przez taki sam okres czasu jak w przypadku stosowania antykoncepcji.
 - Powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych: przez taki sam okres czasu jak w przypadku stosowania antykoncepcji.
- Mężczyźni:
 - Praktykowanie prawdziwej abstynencji lub zgoda na używanie prezerwatywy podczas kontaktów seksualnych z kobietą w ciąży lub w wieku rozrodczym w trakcie uczestnictwa w badaniu, podczas przerw w badaniu, nawet jeśli przeszedł udaną wazektomię, aż do: ≥ 1 roku o wlewie ide-cel i do momentu kiedy komórki CAR-T nie będą już obecne w qPCR w dwóch kolejnych testach; lub ≥ 90 dni po ostatniej dawce daratumumabu, bortezomibu lub iksazomibu lub 28 dni po ostatniej dawce pomalidomidu lub lenalidomidu, w zależności od tego, co nastąpi później.
 - Powstrzymanie się od oddawania nasienia: przez taki sam okres czasu jak w przypadku stosowania antykoncepcji.
- Możliwość zrozumienia procedur związanych z badaniem i dobrowolne podpisanie zgody na udział w badaniu

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje *Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024*; do-
niesienia konferencyjne *Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero*
2023a, Einsele 2024)

- Zdolność i wola do przestrzegania wymagań protokołu, a w przypadku przydziału do ramienia ide-cel zgoda na kontynuację obserwacji przez okres do 15 lat, zgodnie z wytycznymi regulacyjnymi dotyczą-
cymi badań nad terapią genową

Kobiety w wieku rozrodczym (FCBP): definiowane są jako kobiety dojrzałe seksualnie, które: 1. nie prze-
szły histerektomii lub obustronnego wycięcia jajników lub 2. nie były naturalnie po menopauzie (brak
miesiączki po leczeniu onkologicznym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę) przez ≥ 12 kolejnych mie-
sięcy (tj. miała miesiączkę w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 12 kolejnych miesięcy)

Wysoce skuteczne metody antykoncepcji: definiowane jako te, które skutkują niskim wskaźnikiem niepo-
wodzeń (tj. poniżej 1% rocznie), gdy są stosowane konsekwentnie i prawidłowo; należą do nich: wkładka
wewnątrzmaciczna (IUD), hormonalna (pigułka antykoncepcyjna, zastrzyki, implanty), podwiązanie jajo-
wodów, wazektomia partnera, prezerwatywa męska (dodatkowa skuteczna metoda), diafragma (dodat-
kowa skuteczna metoda), kapturek naszyjkowy (dodatkowa skuteczna metoda).

Kryteria wykluczenia

- Jakikolwiek istotny stan chorobowy, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub cho-
roba psychiczna, która uniemożliwiałaby uczestnikowi udział w badaniu
- Jakikolwiek stan, w tym obecność nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, który naraża
osobę biorącą udział w badaniu na niedopuszczalne ryzyko
- Jakikolwiek stan, który utrudnia interpretację danych z badania
- Niewydzielniczy MM
- Nieprawidłowości laboratoryjne
 - ANC $< 1000/\mu\text{l}$
 - Płytki krwi: $< 75000/\mu\text{l}$ u pacjentów u których $< 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego stano-
wią komórki plazmatyczne, i $< 50\,000/\mu\text{l}$ u osób, u których $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku
kostnego stanowią komórki plazmatyczne (niedopuszczalne jest przetoczenie krwi pacjentowi w
celu osiągnięcia tego poziomu)
 - Hemoglobina $< 8\text{ g/dl}$ ($< 4,9\text{ mmol/l}$) (niedopuszczalne jest przetoczenie krwi pacjentowi w celu
osiągnięcia tego poziomu)
 - Klirens kreatyniny w surowicy (CrCl) $< 45\text{ ml/min}$
 - Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 13,5\text{ mg/dl}$ ($> 3,4\text{ mmol/l}$)
 - AST lub ALT $> 2,5 \times \text{GGN}$
 - Całkowita bilirubina w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$ lub $> 3,0\text{ mg/dl}$ u osób z udokumentowanym zespo-
łem Gilberta
 - Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas częściowej trombotoplastyny po ak-
tywacji (aPTT) $> 1,5 \times \text{GGN}$ lub historia krwotoku stopnia ≥ 2 w ciągu 30 dni lub pacjent wymaga
stałego leczenia przewlekłym, terapeutycznym dawkowaniem leków przeciwzakrzepowych (np.
Warfaryna, heparyna drobnocząsteczkowa, inhibitory czynnika Xa)
- Niewystarczająca czynność płuc zdefiniowana jako saturacja tlenem (sao2) $< 92\%$ w powietrzu poko-
jowym
- Inne nowotwory złośliwe w okresie 5 lat, z wyjątkiem nowotworów nieinwazyjnych: rak podstawno-
komórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, rak *in situ* szyjki macicy, rak *in situ* piersi, przypad-
kowe histologiczne stwierdzenie raka prostaty (T1a lub T1b według klinicznego systemu stadializacji
guza, węzłów chłonnych, przerzutów [TNM]) lub raka prostaty, którego można leczyć z intencją wyle-
czenia
- Aktywna lub przebyta białaczka plazmocytoza, makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS
(polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne i zmiany skórne) lub amyloi-
doza
- Zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w szpiczaka
- Kliniczne objawy leukostazy płucnej i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
- Znana przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) z FEV1 wynoszącą 50% wartości należnej.
Ocena FEV1 jest wymagana u osób, u których podejrzewa się POChP, a osoby te muszą zostać wyklu-
czone, jeśli wartość należnej FEV1 wynosi $< 50\%$.
- Klinicznie istotne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak padaczka, drgawki, niedo-
wład, afazja, udar, krwotok podpajęczynówkowy lub inne krwawienia do ośrodkowego układu ner-
wowego, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół
mózgowy lub psychoza; aktualnie lub w przeszłości
- Jeśli pacjent otrzymywał DARA w skojarzeniu z POM z deksametazonem lub bez (DP $\pm$ d) jako część
ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać DPd jako terapii

KarMMa-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje *Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024*; do-
niesienia konferencyjne *Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero*
2023a, Einsele 2024)

- pomostowej, ale może otrzymywać DVd lub IRd jako terapię pomostową według uznania badacza, jeśli został przydzielony losowo do ramienia ide-cel
- Jeśli pacjent otrzymywał DP±d jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać DPd jeśli został przydzielony do ramienia SOC, ale może otrzymywać DVd lub IRd jako terapię pomostową według uznania badacza
 - Jeśli pacjent otrzymywał DARA w skojarzeniu z BTZ z deksametazonem lub bez (DV±d) jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać DVd jako terapii pomostowej, ale może otrzymywać DPd lub IRd jako terapię pomostową według uznania badacza, jeśli został przydzielony losowo do ramienia ide-cel
 - Jeśli pacjent otrzymywał DV±d jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać DVd jeśli został przydzielony do ramienia SOC, ale może otrzymywać DVd lub IRd jako terapię pomostową według uznania badacza
 - Jeśli pacjent otrzymywał IXA w skojarzeniu z LEN z deksametazonem lub bez (DV±d) jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać IRd jako terapii pomostowej, ale może otrzymywać DPd lub DVd jako terapię pomostową według uznania badacza, jeśli został przydzielony losowo do ramienia ide-cel
 - Jeśli pacjent otrzymywał IR±d jako część ostatniego schematu leczenia przeciwszpiczakowego, nie może otrzymywać IRd jeśli został przydzielony do ramienia SOC, ale może otrzymywać DPd lub DVd jako terapię pomostową według uznania badacza
 - Allogeniczne przeszczepianie komórek macierzystych układu krwiotwórczego (allo-HSCT), leczenie dowolnym lekiem opartym na terapii genowej z powodu raka, eksperymentalna terapia komórkowa z powodu raka lub terapia ukierunkowana na BCMA w wywiadzie
 - Autologiczne przeszczepianie komórek macierzystych układu krwiotwórczego (auto-HSCT) w ciągu 12 tygodni przed randomizacją
 - Stosowanie jakiegokolwiek leku będącego w fazie badań w ciągu 28 dni przed randomizacją
 - Stosowanie któregośkolwiek z poniższych w ciągu 14 dni przed randomizacją:
 - Plazmafereza
 - Duży zabieg chirurgiczny (w ocenie badacza)
 - Radioterapia inna niż miejscowa w przypadku zmian kostnych związanych ze szpiczakiem
 - Jakakolwiek systemowa terapia lekami przeciwszpiczakowymi
 - ECHO lub MUGA z LVEF <45%
 - Trwające leczenie przewlekłymi lekami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyną lub steroidami ogólnoustrojowymi w dowolnej dawce). Dozwolone są przerywane miejscowe, wziewne lub donosowe kortykosteroidy
 - Dodatni wynik na obecność HIV, przewlekłe lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub aktywne zapalenie wątroby typu A lub C
 - Niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne (zdefiniowane jako wykazujące ciągłe objawy/objawy związane z zakażeniem i bez poprawy, pomimo odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego) lub wymagające dożylnego podawania leków przeciwdrobnoustrojowych w celu leczenia
 - Zastoinowa niewydolność serca (CHF) klasy III lub IV lub ciężka kardiomiopatia niedokrwienna, niestabilna lub źle kontrolowana dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub arytmia komorowa w ciągu 6 miesięcy poprzedzających randomizację
 - Nadwrażliwość na DARA, talidomid, lenalidomid, POM, BTZ, IXA lub dex. Obejmuje to wysypkę o nasileniu ≥ 3 stopnia podczas wcześniejszej terapii talidomidem, POM lub lenalidomidem
 - Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik ide-cel, cyklofosfamid, fludarabinę i/lub tocilizumab lub nadwrażliwość na substancje pomocnicze zawarte w składzie DARA, POM, LEN, IXA, BTZ lub dex
 - Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie uczestnictwa w badaniu
 - Brak możliwości lub zgody na stosowanie wprowadzenie profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u chorych z ramienia SOC, którzy będą stosować schemat leczenia zawierający POM lub LEN
 - Pacjent nie tolerujący bortezomibu, nie może otrzymywać DVd jako terapii pomostowej w ramach grupy ide-cel, ani DVd jeśli został przydzielony do grupy SOC

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Czas od wstępnej diagnozy do skryningu, mediana (zakres) [lata]	Czas do PD w trakcie ostatniej terapii przeciwszpiczakowej,

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMa-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje *Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024*; doniesienia konferencyjne *Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024*)

					mediana (zakres) [miesiąc]
Ide-cel, N=254	63 (30-81)	156 (61%)	0: 120 (47%) 1: 133 (52%)	4,1 (0,6-21,8)	7,1 (0,7-67,7)
SOC, N=132	63 (42-83)	79 (60%)	0: 66 (50%) 1: 62 (47%)	4,0 (0,7-17,7)	6,9 (0,4-66,0)
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyka wyjściowa pacjentów na początku badania ogółem była dobrze zrównoważona w obu grupach, z wyjątkiem odsetka pacjentów rasy czarnej (7% pacjentów w grupie ide-cel w porównaniu do 14% w grupie standardowego schematu leczenia).				
Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Otrzymanie leczenia	Populacja oceny bezpieczeństwa	
Ide-cel	490	254 (100%)	225 (88,6%)	250 (98,4%)	
SOC		132 (100%)	126 (95,5%)	126 (95,5%)	
Ogółem		386 (100%)	351 (90,9%)	376 (97,4%)	
Wyniki					

Analiza skuteczności, ide-cel vs SOC

- publikacja *Rodríguez-Otero 2023*

Punkt końcowy	Populacja	Ocena	Ide-cel, N=254	SOC, N=132	HR (95% CI)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	ITT	BIRC	13,3 (11,8; 16,1)	4,4 (3,4; 5,9)	0,49 (0,38; 0,65), p<0,001
6-mies. PFS			73%	40%	
12-mies. PFS			55%	30%	
ORR, n (%) [95% CI]	ITT	BIRC	181 (71,3%) [66%; 77%]	55 (41,7%) [33%; 50%]	p<0,001
CRR, n (%) [95% CI] [najlepsza odpowiedź sCR + CR]			98 (38,6%) [33%; 45%]	7 (5,3%) [2,3%; 9%]	
Najlepsza odpowiedź	ITT	BIRC			
sCR			90 (35,4%)	6 (4,5%)	
CR			8 (3,1%)	1 (0,8%)	
VGPR			55 (21,7%)	13 (9,8%)	
PR			28 (11,0%)	35 (26,5%)	
minR			4 (2%)	9 (7%)	
StD			31 (12%)	48 (36%)	
PD			24 (9%)	10 (8%)	
NO			14 (6%)	10 (8%)	
DOR, mediana (95% CI) [mies.]			14,8 (12,0; 18,6)	9,7 (5,4; 16,3)	

NO – odpowiedź nie mogła być oceniona albo nie była zgłoszona.

DOR – była oceniana wśród pacjentów z odpowiedzią ocenioną wg BIRC na podstawie kryteriów IMWG.

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024; doniesienia konferencyjne Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024)

- publikacja Ailawadhi 2024

Punkt końcowy	Populacja	Ocena	Ide-cel, N=254	SOC, N=132	HR (95% CI)
PFS, analiza końcowa, me- diana (95% CI) [mies.]	ITT	BIRC	13,8 (11,8; 16,1)	4,4 (3,4; 5,8)	0,49 (0,38; 0,63)
18-mies. PFS			41% (SE: 3,2)	19% (SE: 3,8)	
PFS, analiza końcowa, me- diana (95% CI) [mies.]	Pop. leczona	BIRC	N=225 15,7 (12,5; 18,9)	N=126 4,4 (3,4; 5,8)	0,43 (0,34; 0,55)
ORR, n (%) [95% CI]	ITT	BIRC	181 (71%) [66; 77]	56 (42%) [34; 51]	OR=3,44 (95% CI: 2,20; 5,40)
CRR, n (%) [95% CI] [najlepsza odpowiedź sCR + CR]			111 (44%) [38; 50]	7 (5%) [2; 9]	Różnica częstości: 38 (95% CI: 31; 45)
CR w 24 mies., n (%)			50 (20%)	5 (4%)	
sCR			103 (41%)	6 (5%)	
CR			8 (3%)	1 (1%)	
VGPR			45 (18%)	15 (11%)	
PR			25 (10%)	34 (26%)	
minR			4 (2%)	8 (6%)	
StD			31 (12%)	49 (37%)	
PD			24 (9%)	10 (8%)	
NO			14 (6%)	9 (7%)	
Mediana czasu od rando- mizacji do wyst. odpowie- dzi (TTR) (zakres) [mies.]			2,8 (1,1; 13,0)	2,1 (0,8; 9,4)	
DOR, mediana (95% CI) [mies.]			16,6 (12,1; 19,6)	9,7 (5,5; 16,1)	
18-mies. DOR, % (SE)			46% (3,8)	28% (6,4)	
MRD-ujemna CRR	ITT	BIRC	57/254 (22%)	1/132 (1%)	
MRD-ujemna CRR, n (%) [95% CI]	Pop. moż- liwa do oceny z ITT		57/163 (35%) [276; 42,3]	1/54 (2%) [0,0; 5,4]	
Kolejna terapia po nawro- cie			145 (57,1%)	105 (79,5%)	
PFS2, mediana (95% CI) [mies.]	ITT	BIRC	23,5 (18,4; 27,9)	16,7 (12,2; 20,3)	0,79 (0,60; 1,04)
OS, IA, mediana (95% CI) [mies.]	ITT	BIRC	41,4 (30,9; NO)	37,9 (23,4; NO)	1,01 (0,73; 1,40)
OS, analiza z dopasowa- niem na cross-over, model Weibulla	ITT				0,72 (0,49; 1,01)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje *Rodríguez-Otero 2023*, *Ailawadhi 2024*, *Delforge 2024*; doniesienia konferencyjne *Rodríguez Otero 2023b*, *Scheid 2024a*, *Baz 2023*, *Delforge 2023b*, *Delforge 2023c*, *Rodríguez Otero 2023a*, *Einsele 2024*)

OS, analiza z dopasowaniem na *cross-over*, model ITT RPSFT 0,87 (0,58; 1,88)

OS, analiza z dopasowaniem na *cross-over*, model ITT IPCW 0,74 (0,51; 1,22)

OS, analiza bez dopasowania na *cross-over*, mediana Pop. leczona (95% CI) [mies.] NO NO 0,83 (0,58; 1,18)

Analiza bezpieczeństwa, ide-cel vs SOC, N=250 vs N=126

publikacja <i>Rodríguez-Otero 2023</i>	Ide-cel, N=250			SOC, N=126		
SAEs	130 (52%)			48 (38%)		
TRAEs, 5 stopnia	6/225 (3%)			1/126 (1%)		
Drugi guz pierwotny	6%			4%		
Zgon	75 (30%)			34 (26%)		
Zgon z powodu PD	44 (17%)			23 (17%)		
Zgon z powodu choroby zakaźnej	12 (5%)			6 (5%)		
AEs raportowane u ≥20% pacjentów w którejś z grup w populacji ITT ^Δ , publikacja <i>Rodríguez-Otero 2023</i>	Ide-cel, N=250			SOC, N=126		
	Ogółem	3-4 stopnia	5 stopnia	Ogółem	3-4 stopnia	5 stopnia
AEs ogółem	248 (99%)	233 (93%)	36 (14%)*	123 (98%)	94 (75%)	8 (6%)*
Hematologiczne AEs	224 (90%)	218 (87%)	0	90 (71%)	75 (60%)	0
Neutropenia	195 (78%)	189 (76%)	0	55 (44%)	50 (40%)	0
Niedokrwistość	165 (66%)	127 (51%)	0	45 (36%)	23 (18%)	0
Trombocytopenia	136 (54%)	106 (42%)	0	36 (29%)	22 (17%)	0
Limfopenia	73 (29%)	70 (28%)	0	25 (20%)	23 (18%)	0
Leukopenia	72 (29%)	71 (28%)	0	15 (12%)	11 (9%)	0
Żołądkowo-jelitowe AEs	182 (73%)	13 (5%)	0	65 (52%)	5 (4%)	0
Nudności	112 (45%)	4 (2%)	0	34 (27%)	0	0
Biegunka	85 (34%)	4 (2%)	0	30 (24%)	4 (3%)	0
Zaparcia	67 (27%)	0	0	9 (7%)	0	0
Wymioty	51 (20%)	0	0	11 (9%)	0	0
Pozostałe AEs						
Zakażenia	146 (58%)	61 (24%)	11 (4%)	68 (54%)	23 (18%)	3 (2%)
Hipofosfatemia	78 (31%)	50 (20%)	0	10 (8%)	3 (2%)	0
Hipokaliemia	78 (31%)	12 (5%)	0	14 (11%)	1 (1%)	0
Zmęczenie	69 (28%)	4 (2%)	0	44 (35%)	3 (2%)	0
Gorączka	69 (28%)	2 (1%)	0	22 (17%)	1 (1%)	0

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMma-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024; doniesienia konferencyjne Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024)

Ból głowy	59 (24%)	0	0	24 (19%)	1 (1%)	0
Hipomagnezemia	52 (21%)	2 (1%)	0	6 (5%)	1 (1%)	0
Duszności	44 (18%)	4 (2%)	0	27 (21%)	2 (2%)	0
Zespół uwalniania cytokin (CRS) [†]	197/225 (88%)	9/225 (4%)	2/225 (1%)	§ 0/126	0/126	0/126
Zdarzenia neurotoksyczne [‡]	34/225 (15%)	7/225 (3%)	0/225	0/126	0/126	0/126

- w publikacji Ailawadhi 2024 przedstawiono uaktualnioną analizę bezpieczeństwa, która była zbieżna z poprzednią analizą

[^] Przedstawiono AEs, które wystąpiły po randomizacji u $\geq 20\%$ pacjentów w populacji leczonej w obu grupach. Leczona populacja obejmowała wszystkich pacjentów w populacji ITT (populacja randomizowana), którzy przeszli leukaferę lub otrzymali terapię pomostową (*bridging therapy*), chemioterapię limfodeplecyjną lub ide-cel (grupa ide-cel) lub którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę daratumumabu, pomalidomidu, lenalidomidu, bortezomibu, ixazomibu, karfilzomibu, elotuzumabu lub deksametazonu (grupa standardowego schematu leczenia). W przypadku pacjentów w grupie standardowego schematu leczenia, którzy przeszli leukaferę w przygotowaniu do planowanego leczenia ide-cel w związku z udokumentowaną progresją choroby w trakcie standardowego schematu leczenia, uwzględniono tylko AEs, które wystąpiły przed leukaferą. Zespół uwalniania cytokin i zidentyfikowane przez badacza zdarzenia neurotoksyczne zgłoszono w populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania.

* Zdarzenia niepożądane 5. w grupie ide-cel i grupie SOC: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (odpowiednio u 15 [6%] i 4 [3%] pacjentów); zakażenia i zarażenia (u 11 [4%] i 3 [2%]); łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory, w tym torbiele i polipy (u 4 [2%] i 0); zaburzenia układu odpornościowego (u 2 [1%] i 0); zaburzenia układu nerwowego (u 2 [1%] i 0); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (u 2 [1%] i 1 [1%]); oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych (u 1 [$<1\%$] i 0).

[†] Zgłaszane są zdarzenia o maksymalnym stopniu nasilenia; u pacjenta mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie.

[§] Zespół uwalniania cytokin stopnia 1 rozwinął się u jednego pacjenta tego samego dnia, w którym podano wlew ide-cel, przy czym nasilenie zdarzenia wzrosło do stopnia 2 w dniu 3. Po spadku czynności narządów, ostrym zawale mięśnia sercowego potencjalnie związanym z niedokrwistością i szybkim trzepotaniem przedsionków (*atrial flutter*) pacjent zmarł w dniu 6. Drugi pacjent zmarł 21 dni po wlewie ide-cel z powodu zespołu uwalniania cytokin stopnia 5 i towarzyszącej sepsy stopnia 5 związanej z drożdżycą. U obu pacjentów zespół uwalniania cytokin leczono tocilizumabem, anakinrą i deksametazonem.

[‡] Zidentyfikowane przez badacza zdarzenia neurotoksyczne obejmowały zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, zgłoszony przez badacza jako neurologiczny efekt toksyczny. Zgłaszane są zdarzenia o maksymalnym stopniu nasilenia; u pacjenta mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie.

Uwagi

- Randomizacja do grup ide-cel i SOC w stosunku 2:1; za pomocą IRT (*Interactive Response Technology*), z uwzględnieniem czynnikowo stratyfikacji:
 1. Wiek: <65 vs ≥ 65 lat
 2. Liczba wcześniejszych schematów przeciwszpczakowych: 2 vs 3 lub 4 schematy
 3. Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka; t(4;14) lub t(14;16) lub del 17p: obecność tych znanych (na podstawie wyników badań wyjściowych lub w wywiadzie) vs brak lub nieznany status
- Zaślepienie – brak;
Badanie będzie randomizowanym badaniem otwartym (bez utrzymywania zaślepienia stosowanej interwencji względem pacjentów i lekarzy prowadzących). Jednak przetwarzanie danych i ocena odpowiedzi na leczenie będą wykonywane w sposób zaślepiiony przed zablokowaniem bazy danych w celu przeprowadzenia analizy głównej. Badacz prowadzący leczenie i pacjenci będą świadomi przydziału leczenia. Zespół kliniczny sponsora nie będzie świadomy przydziału leczenia podczas przeglądania danych. Personel zespołu badawczego, taki jak statystycy i programiści statystyczni, a także członkowie IRC zaangażowani w przetwarzanie danych i ocenę odpowiedzi na leczenie, nie będą świadomi stosowanej interwencji. Wyznaczono jednego programistę statystycznego, który wykona niezaślepiiony transfer danych.
- Choroba oporna na dwie klasy została zdefiniowana jako choroba oporna na ≥ 1 z następujących leków: immunomodulator i inhibitor proteasomu.
Choroba oporna na trzy klasy została zdefiniowana jako choroba oporna na ≥ 1 z następujących leków: immunomodulator, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38.
Choroba oporna na pięć klas została zdefiniowana jako choroba oporna na lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib i daratumumab.

Źródło danych	DCO	mediana FU	Zawartość

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMA-3 (NCT03651128; EudraCT: 2018-001023-38; publikacje <i>Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024</i> ; doniesienia konferencyjne <i>Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024</i>)			
<i>Rodríguez-Otero 2023</i>	18.04.2022	18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4)	Główna publikacja; druga analiza <i>interim</i> dla PFS, ocena odpowiedzi, bezpieczeństwo
	01.03.2022		Analiza farmakokinetyki
<i>Delforge 2024</i>			Analiza HRQoL
<i>Rodríguez Otero 2023b</i> , doniesienie konferencyjne	18.04.2022	18,6 mies. (zakres: 0,4-35,4)	Dodatkowa analiza PROs – ocena własna pacjentów dotycząca stosowanego leczenia (zalety i wady terapii)
<i>Scheid 2024a</i> , doniesienie konferencyjne			Dodatkowa analiza w populacji mITT
<i>Baz 2023</i> , doniesienie konferencyjne	03.10.2022	24,1 mies. (zakres: 5,9-41,0)	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa: analiza częstości cytopenii i zakażeń
<i>Ailawadhi 2024</i>			Uaktualniona analiza; analiza końcowa dla PFS; ocena odpowiedzi, analiza <i>interim</i> dla OS, bezpieczeństwo
<i>Delforge 2023b</i> , doniesienie konferencyjne			Uaktualniona analiza; analiza końcowa dla PFS; ocena odpowiedzi, analiza <i>interim</i> dla OS, bezpieczeństwo
<i>Delforge 2023c</i> , doniesienie konferencyjne	28.04.2023	30,9 mies. (zakres: 12,7-47,8)	Uaktualniona analiza HRQoL (porównanie zmian w okresie do 25 miesiąca)
<i>Rodríguez Otero 2023a</i> , doniesienie konferencyjne			Uaktualniona analiza HRQoL w podgrupie chorych, którzy otrzymali przynajmniej 3 wcześniejsze linie terapii przeciwnowotworowej (porównanie zmian w okresie do 28 miesiąca)
<i>Einsele 2024</i> , doniesienie konferencyjne	bd.	bd.	Dodatkowe wyniki: mediana TTNT

19.9.2 Badanie II fazy KarMMA

Tabela 175. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KarMMA.

KarMMA (NCT03361748, publikacje <i>Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022</i> ; doniesienia konferencyjne <i>Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak (badanie bez grupy kontrolnej)		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMIT	II D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (w Europie i Ameryce Północnej)	Sponsor	bluebird bio i Celgene, spółka Bristol-Myers Squibb
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (zakres: 0,2-21,2); DCO: 14.01.2020 (<i>Munshi 2021, Delforge 2022</i>) 15,4 mies.; DCO: 07.04.2020 (<i>Anderson 2021</i>) 24,8 mies. (zakres: 1,7-33,6)¹; DCO: 21.12.2020 (<i>Anderson 2021a</i>)		

1 dotyczy wciąż żyjących pacjentów.

KarMMA (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a*)

Oszacowanie wielkości próby (SAP)

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *KarMMA* to ocena odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), tj. chorych, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie stanowiła odpowiedź częściowa lub lepsza. Jako hipotezę zerową przyjęto następującą: odsetek pacjentów leczonych ide-cel, u których odnotowano ORR wynosi 50% lub mniej, a jako hipotezę alternatywną: ORR wynosi >50%, z docelową wartością ORR równą 70%.

Przy wykorzystaniu testu dwumianowego dla jednej próby (*one-sample binomial test*) z przybliżeniem normalnym, wielkość próby wystarczającą do zapewnienia 99% mocy statystycznej w testowaniu powyższych hipotez, oszacowano na 119 chorych leczonych ide-cel (test jednostronny, $\alpha=0,025$). Wymaganiem kryterium była dolna granica przedziału ufności dla ORR wynosząca >50%. Przy założeniu wypadnięcia 15% pacjentów włączonych do badania, przed otrzymaniem leczenia ide-cel, zaplanowano rekrutację do badania 140 chorych.

Pod warunkiem odrzucenia hipotezy zerowej dla ORR, zaplanowano zastosowanie podejścia typu *stepdown* i testowanie w dalszej kolejności następującego punktu końcowego: odsetek odpowiedzi całkowitej (tj. odsetek pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie stanowiła odpowiedź całkowita lub lepsza). Jako testowaną hipotezę zerową przyjęto: CR wynosi $\leq 10\%$, z docelową wartością CR równą 20%. Zaplanowana liczebność kohorty ocenianej w badaniu równa 119 chorych leczonych ide-cel (zgodnie z opisanym powyżej oszacowaniem) pozwala na uzyskanie 89% mocy statystycznej w testowaniu hipotez odnośnie CR (test jednostronny, $\alpha=0,025$). Wymaganiem kryterium była dolna granica przedziału ufności dla CR wynosząca >10%.

Analiza statystyczna

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono populację pacjentów leczonych ide-cel, tj. chorych włączonych do badania, którzy otrzymali wlew ide-cel.

Zmienne dyskretne przedstawiano jako liczby i odsetki pacjentów przypisanych do danej kategorii, a zmienne ciągłe jako średnia lub mediana wraz z odchyleniem standardowym lub zakresem. W analizie punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” wraz z 95% przedziałami ufności wykorzystano metodę Kaplana-Meiera.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) – odsetek pacjentów osiągających odpowiedź częściową lub lepszą, definiowaną zgodnie z kryteriami IMWG, ocena IRC

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR, z ang. *Complete Response Rate*) – odsetek pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą (CR) lub rygorystyczną odpowiedź całkowitą (sCR), definiowaną zgodnie z kryteriami IMWG, w ocenie IRC
- Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, z ang. *Time To Response*) – definiowany jako czas od wlewu ide-cel do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej)
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) – definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej) do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) – definiowany jako czas od wlewu ide-cel do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) – definiowany jako czas od wlewu ide-cel do zgonu z dowolnej przyczyny
- Minimalna choroba resztkowa (MRD, z ang. *Minimal Residual Disease*) – oceniano odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą i ujemnym statusem MRD odnotowanym w dowolnym punkcie czasowym w ciągu 3 miesięcy przed osiągnięciem odpowiedzi całkowitej, do czasu progresji choroby lub zgonu[^]
- Ocena bezpieczeństwa
- Ocena farmakokinetyki[#]
- Ocena immunogenności[#]
- Jakość życia związana ze zdrowiem – ocena prowadzona na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy: EORTC-QLQC30, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-MY20

Eksploracyjne punkty końcowe:

- Stężenie cytokin i rozpuszczalnego BCMA (sBCMA)[#]

KarMMA (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

- Ekspresja BCMA w guzie nowotworowym[#]
- Ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel

[^] brak choroby resztkowej (MRD-) oceniano w aspiracie szpiku kostnego za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (clonoSEQ, Adaptive Biotechnologies) jako granicę odcięcia przyjmując 10^{-5} komórek jądrowych, dodatkowo wykonano analizę wrażliwości z granicą odcięcia 10^{-6} komórek jądrowych.

[#] punkt końcowy nieistotny klinicznie, na potrzeby analizy własnej nie ekstrahowano danych dla wymienionego punktu końcowego.

Interwencja i komparatory

Badanie obejmowało trzy okresy:

4. Leczenie wstępne (okres skringingu, leukaferaza, terapia pomostowa [w razie potrzeby])
5. Leczenie właściwe (chemioterapia limfodeplecyjna i wlew ide-cel)
6. Obserwacja po zakończeniu leczenia (okres po otrzymanym wlewie ide-cel).

Leczenie wstępne:

Terapia pomostowa: jeśli badacz uznał takie postępowanie za zasadne, dopuszczano terapię pomostową stosowaną w celu utrzymywania kontroli szpiczaka plazmocytozy po zabiegu leukaferazy, w trakcie wytwarzania ide-cel, pod warunkiem podania ostatniej dawki terapii pomostowej ≥ 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Dopuszczano stosowanie wybranych klas leków i terapii wcześniej stosowanych, w tym: glikokortykosteroidów, leków alkilujących, leków immunomodulujących, inhibitorów proteasomu i/lub przeciwciał anti-CD38 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego. Inne badane leki oraz terapie przeciwszpiczakowe, na które chory nie był eksponowany nie powinny być stosowane jako terapia pomostowa.

Leczenie właściwe:

Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina (30 mg/m² BSA dziennie) i cyklofosfamid (300 mg/m² BSA dziennie) podawane przez 3 kolejne dni, w 30-minutowych wlewach dożylnych. Cykl chemioterapii limfodeplecyjnej rozpoczynano 5 dni przed zaplanowanym wlewem ide-cel.

- U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 50 do 70 ml/min należy zmniejszyć dzienną dawkę fludarabiny o 20%, a u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-49 ml/min – o 40%.
- Chemioterapia powinna być stosowana zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi.
- Wskazane jest wstępne nawodnienie pacjenta przed każdym wlewem: 1000 ml 0,9% NaCl podawane dożylnie w ciągu 1-3 godzin
- Dopuszczalne jest leczenie przeciwwymiotne, stosowane zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. Nie należy stosować deksametazonu i innych steroidów. Sugeruje się stosowanie ondasetronu (podawany doustnie lub dożylnie) lub podobnego inhibitora serotoniny.
- W ciągu 2 dni następujących po otrzymaniu chemioterapii limfodeplecyjnej, przed wlewem ide-cel, nie są wymagane interwencje kliniczne, z wyjątkiem leczenia wspomagającego, w tym kontynuacji terapii przeciwwymiotnej. Należy zachęcić pacjentów do zwiększenia spożycia płynów w celu zminimalizowania toksyczności dla pęcherza moczowego lub nawadniać chorych dożylnie.
- Cytopenie związane ze stosowaniem chemioterapii powinny być leczone czynnikami wzrostu komórek mieloidalnych lub za pomocą przetoczeń składników krwi, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi.

Ze względu na fakt, że kwalifikowani pacjenci wykazują oporność na poprzednią linię leczenia, spodziewane jest pogorszenie stanu klinicznego w okresie pomiędzy przeprowadzeniem leukaferazy i rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Aby zakwalifikować chorego do chemioterapii limfodeplecyjnej wymagane jest spełnienie następujących kryteriów: brak leczenia pomostowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, adekwatna czynność wątroby definiowana jako: AST i/lub ALT $\leq 2,5 \times$ GGN i bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem podwyższenia bilirubiny z powodu zespołu Gilberta, przy bilirubinie bezpośrednio $\leq 1,5 \times$ GGN), adekwatna czynność nerek definiowana jako klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, INR i PTT $\leq 1,5 \times$ GGN, adekwatna czynność szpiku kostnego definiowana jako ANC ≥ 500 kom./mm³ i PLT $\geq 50\,000$ mm³ (z wyjątkiem sytuacji, gdy podejrzewa się, że nieadekwatna czynność szpiku kostnego jest związana z zajęciem szpiku kostnego przez szpiczaka plazmocytozy, wskazane jest przedyskutowanie dalszego postępowania z monitorem medycznym), brak aktywnego zakażenia, brak choroby współistniejącej lub toksyczności, która spowodowałaby nieakceptowalne ryzyko dla pacjenta w razie kontynuacji udziału w badaniu, z leczeniem chemioterapią limfodeplecyjną i ide-cel (dalsze postępowanie należy przedyskutować z monitorem medycznym), brak stosowania terapeutycznych dawek kortykosteroidów (tj. >20 mg prednizonu dziennie lub dawka równoważna) w ciągu 72h przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Dozwolona jest kortykoterapia zastępcza, a także stosowanie kortykosteroidów miejscowo, donosowo lub wziewnie; brak aktywnej przeszkody w drogach moczowych.

KarMMa (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

Wlew ide-cel: wlew dożylny ide-cel powinien być wykonany za pomocą zestawu infuzyjnego bez filtra. U pacjentów z trudnym dostępem obwodowym, zaleca się wykonanie wkłucia centralnego lub wykorzystanie cewnika centralnego wprowadzanego obwodowo.

Docelowe dawki ide-cel ustalono na: 150×10^6 , 300×10^6 lub 450×10^6 komórek CAR+[^].

Ze względu na fakt, że dla każdego pacjenta produkt leczniczy wytwarzany jest indywidualnie, należy spodziewać się pewnej heterogeniczności w liczbie komórek CAR+ wytworzonych dla danego chorego. U pacjentów, dla których wytworzono $<150 \times 10^6$ komórek CAR+, dopuszczalne jest powtórzenie procedury leukaferazy i kolejna próba wytworzenia ide-cel. Podana dawka ide-cel może być złożona z więcej niż jednego produktu wytworzonego dla danego pacjenta.

Pacjenci powinni być hospitalizowani w dniu wlewu ide-cel i przez kolejne 14 dni po infuzji.

Wskazana jest premedykacja, 30 minut przed wlewem ide-cel, obejmująca: acetaminofen podawany doustnie w dawce 650 mg (lub zgodnie z lokalną praktyką kliniczną) i difenhydramina podawana dożylnie w dawce 12,5 mg lub doustnie w dawce 25-50 mg (lub równoważnik). W ramach premedykacji nie należy stosować kortykosteroidów.

Przed przystąpieniem do wlewu ide-cel, wymagano wykluczenia istotnego pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, powodującego stan znacznie odbiegający od kryteriów selekcji stosowanych na etapie rekrutacji, co według lekarza prowadzącego, zwiększyłoby ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z wlewem ide-cel.

Zgodnie z poprawką do protokołu, wlew ide-cel opóźniano w sytuacji spełnienia co najmniej jednego z następujących kryteriów, w dniu zaplanowanej infuzji:

- Podejrzewane lub aktywne zakażenie systemowe,
- Wystąpienie gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$ lub $100,4^\circ\text{F}$, niezwiązanej z chorobą podstawową
- Konieczność suplementacji tlenu, do utrzymania saturacji $>91\%$
- Arytmia serca niekontrolowana stosowanym postępowaniem medycznym
- Niedociśnienie wymagające stosowania wazopresorów
- Nowe wystąpienie lub pogorszenie innej nie-hematologicznej dysfunkcji narządowej ≥ 3 stopnia
- Stosowanie niedozwolonego leczenia

Wlew ide-cel powinien być opóźniony do czasu ustąpienia aktywnego zakażenia (w sytuacji podejrzanego/aktywnego zakażenia wymagano ujemnego wyniku posiewu utrzymującego się przez co najmniej 24h po rozpoczęciu antybiotykoterapii lub ujemnego wyniku badania na obecność wirusa) lub do czasu ustąpienia toksyczności narządowej do stopnia ≤ 2 . W razie opóźnienia wlewu ide-cel, konieczne może być powtórzenie cyklu chemioterapii limfodeplecyjnej (po dyskusji ze sponsorem). Dopuszczano opóźnienie infuzji maksymalnie do 7 dni, po dyskusji z monitorem medycznym. Jeśli nie jest możliwe wykonanie wlewu ide-cel w ciągu 7 dni od zaplanowanej daty infuzji, należy powiadomić sponsora. Pacjenci mogą otrzymać wlew ide-cel po powtórzonym cyklu chemioterapii limfodeplecyjnej, następującej co najmniej 4 tygodnie po pierwszym cyklu.

Obserwacja po zakończeniu leczenia:

Pacjentów obserwowano przez ≥ 24 miesiące, następnie proponowano im udział w odrębnym badaniu, stanowiącym obserwację długoterminową (GC-LTFU-001, NCT03435796).

Leczenie towarzyszące (protokół)

Leczenie dozwolone: terapia pomostowa stosowana w celu utrzymywania kontroli szpiczaka plazmocytoowego po zabiegu leukaferazy, w trakcie wytwarzania ide-cel.

Leczenie niedozwolone:

- kortykosteroidy systemowe (deksametazon, prednizon i inne kortykosteroidy są niedozwolone, z wyjątkiem leczenia CRS lub neurotoksyczności. W przypadku zamiaru zastosowania steroidów, należy przeprowadzić dyskusję z monitorem medycznym, wyjątkiem są sytuacje pilne, w tym CRS stopnia 3 lub 4. Dopuszcza się stosowanie steroidów w dawkach terapeutycznych w sytuacjach zagrażających życiu i innych stanach medycznych, w których wskazane jest ich stosowanie, oraz przy braku wykrywalnych komórek ide-cel. Po dyskusji ze sponsorem, można zastosować premedykację uwzględniającą steroidy, jeśli jest to wymagane (np. premedykacja przed podaniem IVIG lub w przypadku nadwrażliwości na kontrast wykorzystywany w badaniach radiologicznych). Premedykacja steroidami przed wlewem ide-cel jest zakazana. Dopuszczalna jest kortykoterapia zastępcza (hydrokortyzon w dawce $\leq 12 \text{ mg/m}^2$ dziennie lub równoważnik, np. $\leq 3 \text{ mg/m}^2$ prednizonu dziennie lub $\leq 0,45 \text{ mg/m}^2$ deksametazonu dziennie). Dopuszcza się stosowanie steroidów podawanych miejscowo, wziewnie lub donosowo.
- Dowolna ogólnoustrojowa terapia przeciwszpiczakowa stosowana w ciągu 14 dni przed wykonaniem leukaferazy

KarMMA (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

- Dowolny lek oceniany w badaniach, stosowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego od przeprowadzenia leukaferazy do chemioterapii limfodeplecyjnej, od chemioterapii limfodeplecyjnej do wlewu ide-cel i od wlewu ide-cel do udokumentowanej progresji choroby
- Terapia pomostowa stosowana pomiędzy leukaferazą i chemioterapią limfodeplecyjną, inna niż wymieniona w protokole badania
- Dowolna ogólnoustrojowa terapia przeciwszpiczakowa, w tym leczenie eksperymentalne, stosowana w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej
- Równoczesna chemioterapia, immunoterapia, leczenie biologiczne, eksperymentalne lub hormonalne przeciwszpiczakowe stosowane po infuzji ide-cel (okres obserwacji po zakończeniu leczenia), przed wystąpieniem progresji choroby. Dozwolona jest radioterapia paliatywna stosowana w celu terapii objawowych zmian w kościach lub w tkankach miękkich.
- Żywa, atenuowana szczepionka w okresie 3 miesięcy po leczeniu fludarabiną.

Leczenie dozwolone z ograniczeniami. Należy powiadomić sponsora o stosowaniu przez pacjenta wymienionych poniżej leków.

- Równoczesna chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, leczenie biologiczne lub hormonalne stosowane w ramach leczenia przeciwnowotworowego (leczenie szpiczaka plazmocytoowego po wystąpieniu progresji choroby lub leczenie innego nowotworu)
- Równoczesna hormonoterapia stosowana we wskazaniach innych niż leczenie przeciwnowotworowe jest akceptowalna (np. insulinoterapia stosowana w ramach leczenia przeciwcukrzycowego lub hormonalna terapia zastępcza)
- Należy unikać stosowania lekarstw ziołowych i naturalnych
- Leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy systemowe (w dawkach ≤ 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik), metotreksat, azatiopryna i inhibitory TNF- α stosowane we wskazaniach innych niż leczenie poważnego CRS lub neurotoksyczności

Leczenie wymagane/zalecane:

- Chemioterapia limfodeplecyjna (cyklofosfamid + fludarabina, stosowane zgodnie z protokołem)
- Leczenie zespołu uwalniania cytokin. W wybranych przypadkach, tocilizumab może być wymagany do opanowania objawów CRS. Konieczna jest dostępność tocilizumabu w ośrodku, przed rozpoczęciem wlewu ide-cel. Zasady dotyczące stosowania tocilizumabu powinny być zgodne z aktualną ulotką. Preferowana dawka stosowana w leczeniu poważnego CRS to 8 mg/kg.
- U pacjentów ze stężeniem IgG w surowicy < 400 mg/dl rekomenduje się leczenie substytucyjne IVIG, w celu utrzymania poziomu IgG > 400 mg/dl, pod warunkiem braku przeciwwskazań do takiego postępowania
- Leczenie przeciwvirusowe odpowiednim lekiem skierowanym przeciwko HBV jest rekomendowane u pacjentów z obecnością HBsAg+, przeciwciał anti-HBc i/lub wykrywalnym mianem wirusa. Właściwe leki pierwszego rzutu to: entekawir, tenofowir i lamiwudyna (dla lamiwudyny wskaźniki oporności są wyższe).
- U pacjentów z liczbą komórek CD4+ $< 200/\mu\text{l}$ wskazana jest profilaktyka zakażeń wywołanych przez *Pneumocystis jiroveci* – należy stosować trimetoprym + sulfametoksazol w jednej tabletce, podawanej w każdy poniedziałek, środę i piątek. W przypadku nietolerancji trimetoprymu + sulfametoksazolu, należy zastosować alternatywną metodę profilaktyki.
- W leczeniu neutropenii należy stosować mieloidalne czynniki wzrostu, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi.
- Gorączka (z lub bez neutropenii) powinna być leczona zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, przy uwzględnieniu antybiotykoterapii szerokospektralnej.
- Jeśli takie postępowanie zostanie uznane za zasadne przez badacza, wskazane jest wspomaganie przetoczeniami płytek krwi lub erytrocytów. Zaleca się stosowanie filtrów leukocytów przy każdej transfuzji.
- U pacjentów z napadami padaczkowymi w historii, należy rozważyć profilaktykę kolejnych napadów za pomocą lewetyracetamu lub alternatywnego leku przeciwpadaczkowego.
- Dozwolona jest kontynuacja bisfosfonianów stosowanych w ramach profilaktyki lub leczenia zajęcia kości przez szpiczaka plazmocytoowego.

Ekspozycja na leczenie:

Terapia ide-ce

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMa (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

- U 140 (100%) pacjentów włączonych do badania przeprowadzono zabieg leukaferazy, a wlew ide-cel otrzymało 128 spośród tych chorych (91,4%)¹
- Wśród leczonych chorych, dawkę docelową równą 150×10^6 kom. CAR+ T otrzymało 4 pacjentów, u 70 pacjentów – dawka docelowa była równa 300×10^6 kom. CAR+ T, a u pozostałych 54 pacjentów – 450×10^6 kom. CAR+ T.2 Zgodnie z protokołem badania, wszyscy pacjenci otrzymali dawki mieszczące się w zakresie +/- 20% od zaplanowanej dla konkretnego chorego dawki docelowej.

Terapia pomostowa:

- Terapię pomostową otrzymało 112 (88%) pacjentów włączonych do badania, najczęściej: deksametazon (70%, n=90), cyklofosfamid (37%, n=47), daratumumab (28%, n=36), karfilzomib (23%, n=30), bortezomib (20%, n=25), pomalidomid (19%, n=24).
- Po ukończeniu terapii pomostowej, odpowiedź na leczenie odnotowano u 5 pacjentów (ocena badacza), w tym u 4 chorych – odpowiedź częściową (PR), a u jednego – bardzo dobrą częściową odpowiedź (VGPR). Nie odnotowano przypadków odpowiedzi całkowitej na leczenie pomostowe.

Ponowne leczenie ide-cel

- Po wystąpieniu progresji choroby, ponowne leczenie ide-cel otrzymało 28 pacjentów. U 6 z nich odnotowano drugą odpowiedź na leczenie, z czasem trwania odpowiedzi wynoszącym od 1,9 do 6,8 miesiąca. Wszyscy pacjenci otrzymali ponowne leczenie ide-cel w dawce wyższej niż poprzednio.

Kolejne linie leczenia przeciwszpiczakowego[#]

- Progresja choroby lub zgon wystąpiły u 104 (81%) pacjentów
- Kolejną linię leczenia przeciwszpiczakowego otrzymało 68 chorych (z lub bez ponownego leczenia ide-cel), w tym 11 pacjentów otrzymało terapię anty-BCMA
- Jako kolejną linię leczenia przeciwszpiczakowego najczęściej stosowano następujące grupy leków: kortykosteroidy (n=58) i inhibitory proteasomu (n=47), najczęściej stosowane leki to: deksametazon (n=56) i karfilzomib (n=32)
- Terapię anty-BCMA otrzymało 11 chorych, w tym belantamab mafodotin (GSK2857916; n=10) i teklistamab (JNJ64007957; n=1)
- Mediana czasu leczenia pierwszej kolejnej terapii przeciwszpiczakowej była równa 44 dni (zakres: 1-533), a mediana całkowitego czasu leczenia dla wszystkich kolejnych terapii to 215 dni (zakres: 1-757)⁴
- Wśród chorych, którzy otrzymali kolejną linię leczenia przeciwszpiczakowego, wyniki terapii ide-cel były następujące, ORR = 76,5% (95% CI: 66,4; 86,6), CRR = 26,5% (16,0; 37,0), PFS mediana = 6,1 mies. (95% CI: 4,9; 10,9), OS mediana = 24,8 mies. (95% CI: 19,4-31,2)
- Wśród tych chorych, mediana czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby była równa 13,6 mies. (95% CI: 10,1; 16,0), a mediana przeżycia całkowitego: 24,8 mies. (95% CI: 19,4; 31,2)

[^] w pierwotnej wersji protokołu, zaplanowano stosowanie ide-cel w następujących dawkach docelowych: 150×10^6 kom. lub 300×10^6 kom. Dla pierwszych 4 pacjentów włączonych do badania zaplanowana dawka wyniosła 150×10^6 kom., a dla kolejnych chorych włączonych chorych: 300×10^6 kom. Następnie, po opublikowaniu nowych wyników trwającego wówczas badania 1 fazy – CRB-401, wskazujących na dobrą tolerancję ide-cel w dawce 450×10^6 kom. CAR+, wprowadzono poprawkę do protokołu, zwiększając zakres dopuszczalnych dawek docelowych do 450×10^6 kom. U prawie wszystkich pacjentów rekrutowanych do badania, po wprowadzeniu wymienionej poprawki, dawka docelowa była równa 450×10^6 kom.

[#] źródło danych: Rodríguez-Otero 2022a.

Populacja

Kryteria włączenia (protokół)

- Wiek ≥ 18 lat (w momencie podpisywania świadomej zgody)
- Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy
 - Wcześniejsze otrzymanie ≥ 3 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy (schemat obejmujący leczenie indukcyjne z/bez przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych oraz z/bez terapii podtrzymującej traktowano jako jedną linię leczenia)
 - Dla każdego schematu, wymagano podania ≥ 2 kolejnych cykli leczenia, z wyjątkiem sytuacji, gdy najlepszą odpowiedzią na leczenie była progresja choroby
 - Wcześniejsze otrzymanie inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego i przeciwciała anty-CD38
 - Oporność na poprzednio stosowane leczenie, definiowana jako wystąpienie udokumentowanej progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia (tj. przyjęcia ostatniej dawki leku), dla ostatniej terapii przeciwszpiczakowej stosowanej przed włączeniem do badania
- Stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1

KarMMA (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

- Choroba mierzalna, spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:
 - Stężenie białka M w surowicy $\geq 1,0$ g/dl
 - Stężenie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 h
 - W teście badającym wolne lekkie łańcuchy immunoglobulin w surowicy: stężenie wolnych łańcuchów lekkich ≥ 10 mg/dl (100 mg/l), przy nieprawidłowym stosunku łańcuchów lekkich κ/λ
- Ustąpienie do stopnia 1 lub do stanu wyjściowego wszystkich nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania wcześniejszych linii leczenia, z wyjątkiem alopecji i neuropatii 2 stopnia
- Świadoma zgoda na udział w badaniu, wyrażona przed wykonywaniem dowolnych badań/procedur w ramach badania
- Gotowość i zdolność do przestrzegania harmonogramu zaplanowanych wizyt i innych wymagań określonych w protokole badania, oraz zgoda na kontynuację obserwacji do 15 lat, zgodnie z odpowiednimi regulacjami wymaganymi dla badań klinicznych oceniających terapie genowe
- Kobiety o potencjale rozrodczym (FCBP, z ang. *female of childbearing potential*) tj. kobiety po pierwszej miesiączce, które nie przeżyły histerektomii lub obustronnej ooforektomii ani naturalnej menopauzy, z utrzymywaniem się brakiem miesiączki przez ostatnie 24 miesiące (*amenorrhea* występująca po terapii przeciwnowotworowej nie wyklucza potencjału rozrodczego):
 - Ujemny wynik testu ciążowego zweryfikowany przez badacza, jeden ujemny wynik testu na obecność β -CG w surowicy krwi podczas skryningu, przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Dotyczy to także kobiet praktykujących całkowitą abstynencję od heteroseksualnych kontaktów płciowych.
 - Zgoda na praktykowanie całkowitej abstynencji od heteroseksualnych kontaktów płciowych lub zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, przy zdolności do przestrzegania odpowiednich zasad i kontynuacji jej stosowania, bez przerw od skryningu przez co najmniej rok po chemioterapii limfodeplecyjnej. Wymagano stosowania 1 wysoce skutecznej i 1 dodatkowej metody (barierowej) antykoncepcji, od skryningu przez co najmniej jeden rok po chemioterapii limfodeplecyjnej. Brak wystarczających danych pozwalających na sformułowanie rekomendacji dotyczących wymaganego czasu antykoncepcji po leczeniu ide-cel. Każda decyzja dotycząca stosowania antykoncepcji po infuzji ide-cel powinna być przedyskutowana z lekarzem prowadzącym. Wysoce skuteczne metody antykoncepcji to metody z niskim odsetkiem niepowodzeń (np. $<1\%$ rocznie), przy prawidłowym stosowaniu, na przykład: urządzenie wewnątrzmaciczne, antykoncepcja hormonalna w postaci tabletek, wstrzyknięć lub implantów, obustronne podwiązanie jajowodów, udana wazektomia. Do dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji zalicza się: prezerwatywy stosowane przez mężczyzn, kapturek dopochwowy, kapturek maciczny.
 - Zgoda na powstrzymanie się od karmienia piersią podczas trwania badania. Brak wystarczających danych pozwalających na sformułowanie rekomendacji dotyczących wymaganego czasu powstrzymywania się od karmienia piersią po leczeniu ide-cel. Każda decyzja dotycząca karmienia piersią po infuzji ide-cel powinna być przedyskutowana z lekarzem prowadzącym.
 - Powstrzymanie się od dawstwa tkanek, w tym oddawania komórek jajowych i dawstwa innych tkanek/składników krwi/narządów co najmniej przez rok po chemioterapii limfodeplecyjnej. Brak wystarczających danych pozwalających na sformułowanie rekomendacji dotyczących wymaganego czasu powstrzymywania się od dawstwa tkanek po leczeniu ide-cel. Każda decyzja dotycząca dawstwa tkanek po infuzji ide-cel powinna być przedyskutowana z lekarzem prowadzącym.
- Pacjenci płci męskiej:
 - Praktykowanie całkowitej abstynencji lub zgoda na używanie prezerwatywy podczas kontaktów seksualnych z kobietą w ciąży lub kobietą o potencjale rozrodczym przez co najmniej rok po chemioterapii limfodeplecyjnej, nawet po przebyciu udanej wazektomii. Pacjentów obserwowano od czasu skryningu i przez co najmniej rok po chemioterapii limfodeplecyjnej. Brak wystarczających danych pozwalających na sformułowanie rekomendacji dotyczących wymaganego czasu antykoncepcji po leczeniu ide-cel. Każda decyzja dotycząca stosowania antykoncepcji po infuzji ide-cel powinna być przedyskutowana z lekarzem prowadzącym.
 - Powstrzymanie się od dawstwa tkanek, w tym oddawania nasienia lub dawstwa dowolnej innej tkanki/składników krwi/narządów przez co najmniej rok po chemioterapii limfodeplecyjnej.

KarMMA (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

**Kryteria
wykluczenia (proto-
kół)**

- Znane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez szpiczaka.
- Aktualnie lub w historii: klinicznie istotna choroba ośrodkowego układu nerwowego, w tym rozpoznana padaczka, napady padaczkowe, niedowłady lub porażenia, afazja, udar mózgu, krwotok podpajęczynówkowy i inne krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, poważne urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczne zespoły mózgowe, lub psychoza. (kryterium nie odnosi się do pacjentów poddawanych ponownej terapii ide-cel, z wyjątkiem neurotoksyczności 4 stopnia obserwowanej podczas wcześniejszego leczenia ide-cel).
- Aktualnie lub w historii: białaczka plazmocytoza, makroglobulinemia Waldenstroma, zespół POEMS (tj. polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, obecność białka monoklonalnego i zmiany skórne), lub klinicznie istotna amyloidoza.
- Odosobniony guz plazmocytowy lub szpiczak niewydzielający, bez dowodów na obecność choroby mierzalnej
- Nieadekwatna czynność wątroby definiowana jako AST i/lub ALT $>2,5 \times$ GGN i bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem podwyższenia bilirubiny z powodu zespołu Gilberta, przy bilirubinie bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ GGN).
- Nieadekwatna czynność nerek, definiowana jako CrCl ≤ 45 ml/min (oszacowany za pomocą wzoru Cockcroft-Gault).
- INR lub PTT $>1,5 \times$ GGN, lub krwotok ≥ 2 stopnia w ciągu 30 dni, lub aktualna konieczność leczenia przeciwzakrzepowego (np. warfaryna, heparyny drobnocząsteczkowe, lub inhibitor czynnika Xa).
- Nieadekwatna czynność szpiku kostnego definiowana jako ANC <1000 kom./mm³ przy braku wspomagania czynnikami wzrostu (stosowanie filgrastimu w ciągu 7 dni lub pegfilgrastimu w ciągu 14 dni od skriningu) i liczba płytek krwi $<50\,000$ mm³ przy braku wspomagania transfuzjami (przetoczenie płytek krwi w ciągu 7 dni od skriningu).
- Frakcja wyrzutowa lewej komory $< 45\%$ uwidoczona w badaniu echokardiograficznym lub w wielobramkowym skanie akwizycji (MUGA)
- Nieadekwatna czynność płuc definiowana jako saturacja (SaO₂) $<92\%$ podczas wentylacji powietrzem
- Aktualnie stosowana przewlekła immunosupresja (np. leczenie cyklosporyną lub steroidami systemowymi, bez względu na dawkę). Przerywana kortykoterapia stosowana miejscowo, wziewnie lub donosowo była dopuszczalna.
- Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych lub leczenie przeciwnowotworowe oparte na terapii genowej, lub przeciwnowotworowa terapia komórkowa oceniana w badaniach, lub terapia ukierunkowana na BCMA.
- Udowodnione zakażenie HIV.
- Seropozytywność i dowody wskazujące na aktywne zakażenie HBV:
 - Dopuszczano pacjentów z ujemnymi wynikami testów na obecność HBsAg i DNA HBV
 - Dopuszczano pacjentów, którzy przebyli wirusowe zapalenie wątroby typu B i otrzymali leczenie przeciwwirusowe, przy niewykrywalnym DNA HBV, utrzymującym się przez 6 miesięcy
 - Dopuszczano pacjentów z seropozytywnością z powodu szczepienia przeciwko HBV
 - Pacjenci ze znanym zakażeniem HBV powinni mieć niewykrywalne miano HBV i powinni być utrzymywani na terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania reaktywacji
- Seropozytywność i dowody wskazujące na aktywne zakażenie HCV:
 - Dopuszczano pacjentów, którzy przebyli wirusowe zapalenie wątroby typu C i otrzymali leczenie przeciwwirusowe, przy niewykrywalnym RNA HCV, utrzymującym się przez 6 miesięcy
- W historii: zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV lub poważna kardiomiopatia o etiologii innej niż niedokrwienna, niestabilna lub niewystarczająco kontrolowana dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, lub arytmia komorowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy, przed rozpoczęciem leczenia.
- Kolejny nowotwór pierwotny, jeśli w ciągu ostatnich 3 lat wymagane było stosowanie leczenia lub nie osiągnięto całkowitej remisji. Dopuszczano następujące wyjątki: skutecznie wyleczony rak podstawnkomórkowy bez przerzutów lub płaskonabłonkowy rak skóry, lub rak szyjki macicy *in situ*, lub rak piersi *in situ*, lub przypadkowe stwierdzenie w badaniu histologicznym raka gruczołu krokowego (T1a lub T1b wg klasyfikacji TNM), lub możliwy do wyleczenia rak gruczołu krokowego.
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, lub planujące ciążę w trakcie udziału w badaniu.
- Znana nadwrażliwość na dowolny składnik badanego produktu leczniczego, cyklofosfamid, fludarabinę lub tocilizumab.
- Dowolny istotny stan medyczny, nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych lub choroba psychiczna, które mogą uniemożliwić pacjentowi udział w badaniu.

KarMMA (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

- Dowolny stan, w tym nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych, który może spowodować nieakceptowalne ryzyko dla pacjenta, pod warunkiem udział w badaniu. Do takich stanów zaliczono ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe i inne, niewystarczająco kontrolowane (tj. wykazujące znaki/objawy związane z zakażeniem, bez poprawy występującej pomimo stosowania odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego lub wymagające terapii dożylnych).
- Dowolny stan zakłócający interpretację danych.

Charakterystyka populacji ^a	wiek, mediana (zakres) [lata]	mężczyźni, n (%)	czas od pierwszej diagnozy od skinięgu, mediana (zakres) [lata]	stan sprawności wg ECOG, n (%)	liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)
ide-cel, N=128	61 (33–78)	76 (59%)	6 (1–18)	0: 57 (45%) 1: 68 (53%) 2: 3 (2%)	6 (3–16)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (badanie bez grupy kontrolnej).

Przebieg chorych	Włączenie do badania	Zakończenie udziału w badaniu przed otrzymaniem chemioterapii limfodeplecyjnej	Zakończenie udziału w badaniu po otrzymaniu chemioterapii limfodeplecyjnej przed leczeniem ide-cel	Otrzymanie leczenia ide-cel	Zakończenie udziału w badaniu	Kontynuacja udziału w badaniu ⁴
ide-cel	140 (100%) ¹	▪ Ogółem: n=8 (5,7%) ▪ Decyzja lekarza: n=3 (2,1%) ▪ Wycofanie przez pacjenta: n=2 (1,4%) ▪ AEs: n=1 (0,7%) ▪ Progresja choroby: n=1 (0,7%) ▪ Niepowodzenie wytwarzania produktu leczniczego: n=1 (0,7%)	▪ Ogółem: n=4 (2,9%) ▪ Zgon: n=2 (1,4%) ▪ Wycofanie przez pacjenta: n=2 (1,4%)	128 (91,4%) ▪ n=4, dawka docelowa: 150 × 10⁶: ▪ n=70, dawka docelowa: 300 × 10⁶: ▪ n=54, dawka docelowa: 450 × 10⁶:	▪ Ogółem: n=66 (47,1%)^{2, 3} ▪ Zgon: n=41 (29,3%) ▪ Wycofanie zgody pacjenta: n=21 (15,0%) ▪ Utrata z obserwacji: n=4 (2,9%)	62 (44,3%) ⁵

1 pacjenci przeżyli leukaferę;

2 w tym 48 pacjentów zakończyło udział w badaniu po otrzymaniu wlewu ide-cel, bez ponownego leczenia; 18 pacjentów zakończyło udział w badaniu w okresie ponownego leczenia. Spośród 25 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu z powodu decyzji pacjenta lub utraty z obserwacji, 23 chorych zakończyło udział w badaniu po wystąpieniu progresji choroby, 1 chory po braku odpowiedzi na leczenie, bez progresji, 1 chory w trakcie utrzymywania się odpowiedzi na leczenie;

3 w tym 8 chorych włączono do badania mającego na celu długoterminową obserwację;

4 kontynuacja udziału w badaniu w momencie daty odcięcia danych: 14.01.2020;

5 w tym 50 pacjentów kontynuowało udział w badaniu po otrzymaniu pierwszego wlewu ide-cel, bez ponownego leczenia, 12 pacjentów kontynuowało udział w badaniu, weszło w fazę ponownego leczenia (bez względu na to, czy pacjenci otrzymali już ponowny wlew ide-cel).

Najważniejsze wyniki

Analiza skuteczności

DCO: 14.01.2020 (na podstawie publikacji *Munshi 2021* i abstraktów konferencyjnych *Raje 2020, Berdeja 2020*)

Analiza w populacji ogólnej (*Munshi 2021*)

Oceniany punkt końcowy	ide-cel, N = 128
ORR, n (%)	94 (73%) (95% CI: 66; 81), p<0,001

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMa (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023*, *Delforge 2022*, *Munshi 2021*, *Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021*, *Berdeja 2020*, *Delforge 2021*, *Einsele 2022b*, *Goldschmidt 2022*, *Anderson 2021a*, *Raje 2020*, *Rodríguez-Otero 2022a*)

CRR, n (%)		42 (33%) [^]
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, n (%)		67 (52%)
Najlepsza odpowiedź, n (%)	PR	27* (21%)
	VGPR	25* (20%)
	CR/sCR, bez możliwości oceny MRD	9* (7%)
	CR/sCR, MRD-	33* (26%) (95% CI: 19; 34)
TTR, mediana (zakres) [mies.]		1,0 (0,5-8,8)
Czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej, mediana (zakres) [mies.]		2,8 (1,0-11,8)
DoR, mediana (95% CI) [mies.]		10,7 (9,0; 11,3) [N=94 ¹]
PFS	mediana (95% CI) [mies.]	8,8 (5,6; 11,6)
	l. zdarzeń	92
OS	mediana (95% CI) [mies.]	19,4 (18,2; NDO)
	12-mies. OS	78%

[^] w abstrakcie konferencyjnym *Raje 2020*: podano dodatkowo 95% przedział ufności: 33 (95% CI: 24,7; 40,9);

¹ ocenę prowadzono w populacji pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na leczenie (PR lub lepszej).

Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od dawki docelowej ide-cel (*Munshi 2021*)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	ide-cel
ORR, n/N (%)	150 × 10 ⁶	2/4 (50%),
	300 × 10 ⁶	48/70 (69%)
	450 × 10 ⁶	44/54 (81%)
Najlepsza odpowiedź: PR, n/N (%)	150 × 10 ⁶	0/4 (0,0%)
	300 × 10 ⁶	18*/70 (26%)
	450 × 10 ⁶	9*/54 (17%)
Najlepsza odpowiedź: VGPR, n/N (%)	150 × 10 ⁶	1*/4 (25%)
	300 × 10 ⁶	10*/70 (14%)
	450 × 10 ⁶	14*/54 (26%)
CRR, n/N (%)	150 × 10 ⁶	1/4 (25%)
	300 × 10 ⁶	20/70 (29%)
	450 × 10 ⁶	21/54 (39%)
CR/sCR, bez możliwości oceny MRD, n/N (%)	150 × 10 ⁶	0/4 (0,0%)
	300 × 10 ⁶	3*/70 (4%)
	450 × 10 ⁶	6*/54 (11%)
CR/sCR, MRD-, n/N (%)	150 × 10 ⁶	1/4 (25%)
	300 × 10 ⁶	17*/70 (24%)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMa (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a*)

	450 × 10 ⁶	15*/54 (28%)
	150 × 10 ⁶	NO (2,8; NDO) [N=2]
DoR, mediana (95% CI) [mies.]	300 × 10 ⁶	9,9 (5,4; 11,0) [N=48]
	450 × 10 ⁶	11,3 (10,3; 11,4) [N=44]
	150 × 10 ⁶	2,8 (1,0; NDO) l. zdarzeń: 3
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	300 × 10 ⁶	5,8 (4,2; 8,9) l. zdarzeń: 58
	450 × 10 ⁶	12,1 (8,8; 12,3) l. zdarzeń: 31

Analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem cech wysokiego ryzyka (*Raje 2020*)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	ide-cel
	Choroba pozaszpikowa, n=50	70 (55,4; 82,1)
	Brak choroby pozaszpikowej, n=78	76 (64,6; 84,7)
	Wysokie ryzyko cytogenetyczne, n=45	69 (55,4; 82,4)
	Brak cech wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n=66	80 (70,7; 89,9)
	Duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>), n=65	71 (58,2; 81,4)
ORR, % (95% CI)	Małe obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>low tumor burden</i>), n=57	77 (64,2; 87,3)
	Otrzymanie terapii pomostowej, n=112	71 (62,1; 79,6)
	Brak terapii pomostowej, n=16	88 (61,7; 98,4)
	Stopień III wg R-ISS, n=21	48 (25,7; 70,2)
	Stopień I/II wg R-ISS, n=104	80 (70,8; 87,0)
	>1 linia leczenia rocznie, n=60	65 (51,6; 76,9)
	≤1 linia leczenia rocznie, n=68	81 (69,5; 89,4)
	Choroba pozaszpikowa, n=50	24 (13,1; 38,2)
	Brak choroby pozaszpikowej, n=78	39 (27,7; 50,2)
CRR, % (95% CI)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne, n=45	31 (17,6; 44,6)
	Brak cech wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n=66	38 (26,2; 49,6)

KarMMa (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a*)

	Duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>), n=65	29 (18,6; 41,8)
	Małe obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>low tumor burden</i>), n=57	37 (24,4; 50,7)
	Otrzymanie terapii pomostowej, n=112	34 (25,3; 43,5)
	Brak terapii pomostowej, n=16	25 (7,3; 52,4)
	Stopień III wg R-ISS, n=21	10 (1,2; 30,4)
	Stopień I/II wg R-ISS, n=104	39 (29,1; 48,5)
	>1 linia leczenia rocznie, n=60	30 (18,8; 43,2)
	≤1 linia leczenia rocznie, n=68	35 (24,1; 47,8)
	Choroba pozaszpikowa, n=50	9,2 (5,4; 11,3)
	Brak choroby pozaszpikowej, n=78	11,1 (9,9; 16,7)
	Wysokie ryzyko cytogenetyczne, n=45	10,7 (5,6; NDO)
	Brak cech wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n=66	10,9 (8,0; 13,5)
	Duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>), n=65	10,4 (6,1; 11,3)
DoR, mediana (95% CI) [mies.]	Małe obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>low tumor burden</i>), n=57	11,0 (9,2; 16,7)
	Otrzymanie terapii pomostowej, n=112	10,9 (9,0; 11,4)
	Brak terapii pomostowej, n=16	9,1 (4,0; 13,5)
	Stopień III wg R-ISS, n=21	6,9 (1,9; 10,3)
	Stopień I/II wg R-ISS, n=104	11,0 (10,0; 11,4)
	>1 linia leczenia rocznie, n=60	10,5 (9,0; 11,3)
	≤1 linia leczenia rocznie, n=68	11,0 (6,5; 11,4)
	Choroba pozaszpikowa, n=50	7,9 (5,1; 10,9)
	Brak choroby pozaszpikowej, n=78	10,4 (4,9; 12,2)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	Wysokie ryzyko cytogenetyczne, n=45	8,2 (4,8; 11,9)
	Brak cech wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n=66	10,4 (5,4; 12,2)

KarMMa (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a*)

Duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>), n=65	7,5 (4,9; 11,3)
Małe obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>low tumor burden</i>), n=57	10,4 (5,6; 12,3)
Otrzymanie terapii pomostowej, n=112	8,8 (5,5; 11,6)
Brak terapii pomostowej, n=16	8,5 (3,4; 14,4)
Stopień III wg R-ISS, n=21	4,9 (1,8; 8,2)
Stopień I/II wg R-ISS, n=104	11,3 (6,1; 12,2)
>1 linia leczenia rocznie, n=60	8,9 (3,1; 11,1)
≤1 linia leczenia rocznie, n=68	8,6 (5,8; 12,2)

Analiza w podgrupach pacjentów w podeszłym wieku (*Berdeja 2020*)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	Wskaznik
ORR, n (%) (95% CI)	Wiek ≥65 lat, n=45	38 (84%) [70,5; 93,5]
	Wiek ≥70 lat, n=20	18 (90%) [76,9; 100]
CRR, n (%) (95% CI)	Wiek ≥65 lat, n=45	14 (31%) [18,2; 46,6]
	Wiek ≥70 lat, n=20	7 (35%) [14,1; 55,9]
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	Wiek ≥65 lat, n=45	8,6 (4,9; 12,2)
	Wiek ≥70 lat, n=20	10,2 (3,1; 12,3)
DoR, mediana (95% CI) [mies.]	Wiek ≥65 lat, n=45	10,9 (4,5; 11,4)
	Wiek ≥70 lat, n=20	11,0 (3,9; 11,4)

Analiza w pozostałych podgrupach (*Munshi 2021*)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	Wskaznik
DoR, mediana (95% CI) [mies.]	Najlepsza odpowiedź: PR (n=27)	4,5 (2,9; 6,7)
	Najlepsza odpowiedź: VGPR (n=25)	10,4 (5,1; 11,3)
	Najlepsza odpowiedź: CR/sCR (n=42)	19,0 (11,3; NDO)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	Brak odpowiedzi (n=34)	1,8 (1,2; 1,9)
	Najlepsza odpowiedź: PR (n=27)	5,4 (3,8; 8,2)
	Najlepsza odpowiedź: VGPR (n=25)	11,3 (6,1; 12,2)
	Najlepsza odpowiedź: CR/sCR (n=42)	20,2 (12,3; NDO)

KarMMA (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023*, *Delforge 2022*, *Munshi 2021*, *Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021*, *Berdeja 2020*, *Delforge 2021*, *Einsele 2022b*, *Goldschmidt 2022*, *Anderson 2021a*, *Raje 2020*, *Rodríguez-Otero 2022a*)

Zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji *Munshi 2021*: w większości analizowanych podgrup, w tym wśród chorych w podeszłym wieku, pacjentów, którzy otrzymali terapię pomostową i chorych z bardziej agresywną charakterystyką choroby, obserwowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (ORR $\geq 50\%$, CR/sCR $\geq 10\%$).

Analiza dodatkowa w populacji wszystkich pacjentów włączonych od badania (*Munshi 2021*)

Oceniany punkt końcowy	ide-cel, N = 140
ORR, n (%)	94 (67%)
sCR	41 (29%)
CR	1 (1%)
VGPR	25 (18%)
Najlepsza odpowiedź, n (%)	PR 27 (19%)
	StD 22 (16%)
	PD 8 (6%)
Nieemożliwe do oceny [^]	8 (6%)
PFS#, mediana (95% CI) [mies.]	9,5 (6,9; 12,5)

[^] pacjenci, u których nie przeprowadzono badania, lub wynik jedynego badania nie pozwalał na ocenę odpowiedzi;

czas od włączenia do badania do progresji choroby lub zgonu.

Status MRD (*Munshi 2021*)

Oceniany punkt końcowy	ide-cel, N = 140	sCR/CR, n=42
MRD-	33 (26%)	33 (79%)
status MRD [^] def. przy granicy odcięcia 10^{-5} kom. jądrzastych, n (%)	MRD+ 0 (0%)	0 (0%)
	Nieemożliwe do oceny 9 (7%) ¹	9 (21%) ¹
	Nieokreślony 0 (0%)	0 (0%)
MRD-	20 (16%)	20 (48%)
status MRD [^] def. przy granicy odcięcia 10^{-5} kom. jądrzastych, n (%)	MRD+ 7 (5%)	7 (17%)
	Nieemożliwe do oceny 9 (7%)	9 (21%)
	Nieokreślony 6 (5%)	6 (14%)

[^] status MRD oceniano za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (*clonoSEQ*; *Adaptive Biotechnologies*) w próbce pobranej podczas biopsji szpiku kostnego. W ocenie uwzględniano wyłącznie wyniki badań z okresu 3 miesięcy przed osiągnięciem CR/sCR lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

¹ wśród 9 pacjentów, którzy osiągnęli CR/sCR, z niemożliwym do oceny statusem MRD, u 7 w badaniu wyjściowym nie wykryto klonów komórek nowotworowych, u jednego brakowało próbki wyjściowej, u jednego nie wykonano badania w trakcie 3 miesięcy przed osiągnięciem CR/sCR.

DCO: 07.04.2020 (na podstawie abstraktu konferencyjnego *Anderson 2021*)

Analiza w populacji ogólnej (*Anderson 2021*)

Oceniany punkt końcowy	ide-cel, N = 128
ORR, n (%)	94 (73%)
CRR, n (%)	42 (33%)
DoR, mediana [mies.]	10,7
PFS, mediana [mies.]	8,8

KarMMa (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a*)

OS	mediana [mies.]	NO
	15-mies. OS	71%

Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od dawki docelowej ide-cel (*Anderson 2021*)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	ide-cel
ORR, n/N (%)	150 × 10 ⁶	2/4 (50%),
	300 × 10 ⁶	48/70 (69%)
	450 × 10 ⁶	44/54 (81%)
CRR, n/N (%)	150 × 10 ⁶	1/4 (25%)
	300 × 10 ⁶	20/70 (29%)
	450 × 10 ⁶	21/54 (39%)
DoR, mediana [mies.]	150 × 10 ⁶	bd. ¹
	300 × 10 ⁶	9,9
	450 × 10 ⁶	11,3
PFS, mediana [mies.]	150 × 10 ⁶	bd. ¹
	300 × 10 ⁶	5,8
	450 × 10 ⁶	12,2

1 nie raportowano ze względu na małą liczebność podgrupy (n=4).

Analiza w pozostałych podgrupach (*Anderson 2021*)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	ide-cel
ORR, n (%)	Choroba pozaszpikowa	70%
	Duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>)	71%
	Stopień III wg R-ISS	48%

DCO: 21.12.2020 (na podstawie abstraktów konferencyjnych *Anderson 2021a, Goldschmidt 2022, Einsele 2022b*)

Analiza w populacji ogólnej (*Anderson 2021a*)

Oceniany punkt końcowy		ide-cel, N = 128
ORR, n (%)		94 (73%)
CRR, n (%)		42 (33%)
Najlepsza odpowiedź, n (%)	VGPR	26 (20%)
	PR	26 (20%)
TTR, mediana (zakres) [mies.]		1,0 (0,5-8,8)
Czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej, mediana (zakres) [mies.]		2,8 (1,0-15,8)
DoR, mediana (95% CI) [mies.]		10,9 (9,0; 11,4)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]		8,6 (5,6; 11,6)

KarMMa (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023*, *Delforge 2022*, *Munshi 2021*, *Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021*, *Berdeja 2020*, *Delforge 2021*, *Einsele 2022b*, *Goldschmidt 2022*, *Anderson 2021a*, *Raje 2020*, *Rodríguez-Otero 2022a*)

	mediana [mies.]	24,8 (19,9; 31,2)
OS	12-mies. OS	78%
	18-mies. OS	65%
	24-mies. OS	51%

Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od dawki docelowej ide-cel (*Anderson 2021a*)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	ide-cel
ORR, n/N (%)	150 × 10 ⁶	2/4 (50%)
	300 × 10 ⁶	48/70 (69%)
	450 × 10 ⁶	44/54 (81%)
	300-450 × 10 ⁶	92/124 (74%)
CRR, n/N (%)	150 × 10 ⁶	1/4 (25%)
	300 × 10 ⁶	20/70 (29%)
	450 × 10 ⁶	21/54 (39%)
	300-450 × 10 ⁶	41/124 (33%)
DoR, mediana [mies.]	150 × 10 ⁶	bd. ¹
	300 × 10 ⁶	9,9
	450 × 10 ⁶	11,3
	300-450 × 10 ⁶	10,9 ²
PFS, mediana [mies.]	150 × 10 ⁶	bd. ¹
	300 × 10 ⁶	5,8
	450 × 10 ⁶	12,2
	300-450 × 10 ⁶	8,8 ³
OS, mediana [mies.]	150 × 10 ⁶	bd. ¹
	300 × 10 ⁶	20,4
	450 × 10 ⁶	24,8
	300-450 × 10 ⁶	24,8

1 nie raportowano ze względu na małą liczebność podgrupy (n=4).

2 dane cenzorowano zgodnie z zasadami FDA. Przy wykorzystaniu zasad EMA mediana DoR wyniosła 10,6 mies.

3 dane cenzorowano zgodnie z zasadami FDA. Przy wykorzystaniu zasad EMA mediana PFS wyniosła 8,6 mies.

Analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem cech wysokiego ryzyka (*Goldschmidt 2022*)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	ide-cel
ORR, %	Stopień III wg R-ISS	48%
	Choroba pozaszpikowa	70%
	Brak choroby pozaszpikowej	76%
	Duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>)	71%

KarMMA (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

	Małe obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>low tumor burden</i>)	77%
CRR, %	Stopień III wg R-ISS	10%
DoR, mediana [mies.]	Stopień III wg R-ISS	6,9
PFS, mediana [mies.]	Stopień III wg R-ISS	4,9

Zgodnie z informacją podaną przez autorów abstraktu konferencyjnego *Goldschmidt 2022*: w większości analizowanych podgrup obserwowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (ORR $\geq 65\%$, CR/sCR $\geq 22\%$) – jedynym wyjątkiem była podgrupa pacjentów z chorobą w III stopniu zaawansowania wg R-ISS. We wszystkich ocenianych podgrupach z wyjątkiem pacjentów z chorobą w III stopniu zaawansowania wg R-ISS mediana DoR wynosiła $\geq 9,2$ mies., a mediana PFS $\geq 6,1$ mies.

Analiza w podgrupach pacjentów w podeszłym wieku (Einsele 2022b)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	ide-cel
ORR, %	Wiek ≥ 65 lat, n=45	84%
	Wiek ≥ 70 lat, n=20	90%
CRR, %	Wiek ≥ 65 lat, n=45	31%
	Wiek ≥ 70 lat, n=20	35%
DoR, mediana [mies.]	Wiek ≥ 65 lat, n=45	10,9
	Wiek ≥ 70 lat, n=20	11,0
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	Wiek ≥ 65 lat, n=45	8,6 (4,9; 12,3)
	Wiek ≥ 70 lat, n=20	10,2 (3,1; 12,4)

Analiza w pozostałych podgrupach (Anderson 2021a)

Oceniany punkt końcowy	Populacja	ide-cel
ORR, n/N (%)	3 wcześniejsze linie leczenia; n=15	73%
	≥ 4 wcześniejsze linie leczenia; n=113	73%
	Duże obciążenie chorobą nowotworową/masa szpiczaka (<i>high tumor burden</i>)	71%
	Choroba pozaszpikowa	70%
	Stopień III wg R-ISS	48%
CRR, n/N (%)	3 wcześniejsze linie leczenia; n=15	53%
	≥ 4 wcześniejsze linie leczenia; n=113	30%
Najlepsza odpowiedź: VGPR	3 wcześniejsze linie leczenia; n=15	0%
	≥ 4 wcześniejsze linie leczenia; n=113	23%

KarMMa (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

Najlepsza odpowiedź: PR	3 wcześniejsze linie leczenia; n=15	20%
	≥4 wcześniejsze linie leczenia; n=113	20%
DoR, mediana (95% CI) [mies.]	3 wcześniejsze linie leczenia; n=11	8,0 (3,3; 11,4)
	≥4 wcześniejsze linie leczenia; n=83	10,9 (9,2; 13,5)
	CR/sCR, n=42	21,5 (12,5; NDO)
	VGPR, n=26	10,4 (5,1; 12,2)
	PR	4,5 (2,9; 6,7)
24-mies. DoR	3 wcześniejsze linie leczenia;	18,2%
	≥4 wcześniejsze linie leczenia	21,3%
PFS, mediana [mies.]	3 wcześniejsze linie leczenia; n=15	8,6 (2,9; 12,1)
	≥4 wcześniejsze linie leczenia; n=113	8,9 (5,4; 11,6)
	CR/sCR	22,4
OS, mediana (95% CI) [mies.]	3 wcześniejsze linie leczenia; n=15	22,0 (10,0; NDO)
	≥4 wcześniejsze linie leczenia; n=113	25,2 (19,9; NDO)
	<65 lat, n=83	21,7 (17,1; 31,2)
	≥65 lat, n=45	28,3 (20,2; NDO)
	Brak cech wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n=66	31,0 (20,2; NDO)
	Wysokie ryzyko cytogene- tyczne, n=45	19,9 (12,8; NDO)
	Brak choroby pozaszpikowej; n=78	NO (21,3; NDO)
	Choroba pozaszpikowa, n=50	20,2 (15,5; 28,3)
	Choroba oporna na trzy klasy leków, n=20	31,2 (19,9; NDO)
	Brak oporności na trzy klasy le- ków, n=108	21,7 (18,2; NDO)

Analiza bezpieczeństwa

DCO: 14.01.2020 (na podstawie publikacji *Munshi 2021*)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, występujące u ≥15% pacjentów (*Munshi 2021*)

Zdarzenie niepożądane	ide-cel, N = 128

KarMMA (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a*)

	bez względu na stopień nasile- nia	3-4 stopnia nasilenia
Dowolne AE	128 (100%)	127 (99%)
<u>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</u>		
Neutropenia	117 (91%)	114 (89%)
Niedokrwistość	89 (70%)	77 (60%)
Małopłytkowość	81 (63%)	67 (52%)
Leukopenia	54 (42%)	50 (39%)
Limfopenia	35 (27%)	34 (27%)
Gorączka neutropeniczna	21 (16%)	20 (16%)
<u>Zaburzenia przewodu pokarmowego</u>		
Biegunka	45 (35%)	2 (2%)
Nudności	37 (29%)	0 (0%)
Zaparcia	20 (16%)	0 (0%)
<u>Inne</u>		
Hipokaliemia	45 (35%)	3 (2%)
Zmęczenie	43 (34%)	2 (2%)
Hipofosfatemia	38 (30%)	20 (16%)
Hipokalcemia	34 (27%)	10 (8%)
Gorączka	32 (25%)	3 (2%)
Hipomagnezemia	30 (23%)	0 (0%)
Zmniejszenie apetytu	27 (21%)	1 (<1%)
Bóle głowy	27 (21%)	1 (<1%)
Hipogammaglobulinemia	27 (21%)	1 (<1%)
Kaszel	26 (20%)	0 (0%)
Hiponatremia	24 (19%)	7 (5%)
Hipoalbuminemia	22 (17%)	4 (3%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	21 (16%)	2 (2%)
Niedociśnienie	21 (16%)	1 (<1%)
Zespół uwalniania cytokin ¹	107 (84%) ²	7 (5%) ³
Neurotoksyczność ⁴	23 (18%) ⁵	4 (3%) ⁶

1 termin zbiorczy, zdarzenia oceniano zgodnie z kryteriami Lee; u jednego pacjenta stwierdzono progresję choroby stopnia 5;
2 mediana czasu do wystąpienia CRS: 1 dzień (zakres: 1-12), mediana czasu trwania CRS: 5 dni (zakres: 1-63)
3 u 5 pacjentów odnotowano CRS stopnia 3, u jednego – stopnia 4, u jednego pacjenta, który otrzymał ide-cel w dawce docelowej 300 × 10⁶ – stopnia 5
4 neurotoksyczność identyfikowana przez badacza, zgodnie z preferowaną terminologią;
5 mediana czasu do wystąpienia neurotoksyczności: 2 dni (zakres: 1-10), mediana czasu trwania: 3 dni (zakres 1-26);
6 u 4 pacjentów odnotowano neurotoksyczność stopnia 3, nie stwierdzono przypadków neurotoksyczności 4 lub 5 stopnia.

KarMMa (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a*)

Cytopenie i zakażenia (*Munshi 2021*)

Zdarzenie niepożądane	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
	150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
<u>Cytopenie</u>			
Cytopenie – ogółem	4 (100%)	67 (96%)	53 (98%)
Neutropenia	4 (100%)	66 (94%)	51 (94%)
Niedokrwistość	4 (100%)	51 (73%)	34 (63%)
Małopłytkowość	4 (100%)	45 (64%)	35 (65%)
Limfopenia	2 (50%)	20 (29%)	16 (30%)
Pancytopenia	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)
<u>Zakażenia</u>			
<u>Zakażenia – ogółem</u>	3 (75%)	47 (67%)	38 (70%)
Zakażenia o nieustalonej etiologii	2 (50%)	35 (50%)	26 (48%)
Zakażenia wirusowe	3 (75%)	17 (24%)	15 (28%)
Zakażenia bakteryjne	0 (0%)	6 (9%)	13 (24%)
Zakażenia grzybicze	0 (0%)	6 (9%)	4 (7%)

Zespół uwalniania cytokin (*Munshi 2021*)

Oceniany parametr		ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
			150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
Liczba pacjentów ze zdarzeniem (CRS) ¹ , n (%)	bez względu na stopień nasilenia	107 (84%)	2 (50%)	53 (76%)	52 (96%)
	1. stopnia	61 (48%)	1 (25%)	33 (47%)	27 (50%)
	2. stopnia	39 (30%)	1 (25%)	16 (23%)	22 (41%)
	3. stopnia	5 (4%)	0 (0%)	2 (3%)	3 (6%)
	4. stopnia	1 (<1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
	5. stopnia	1 (<1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (zakres) [dni]		1 (1-12)	7 (2-12)	2 (1-12)	1 (1-10)
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]		5 (1-63)	5 (3-7)	4 (2-28)	7 (1-63)
Stosowane leczenie, n (%)	Tocilizumab ²	67 (52%)	1 (25%)	30 (43%)	36 (67%)
	– 1 dawka	44 (34%)	1 (25%)	21 (30%)	22 (41%)
	– >1 dawka	23 (18%)	0 (0%)	9 (13%)	14 (26%)
	Glikokortykosteroidy	19 (15%)	0 (0%)	7 (10%)	12 (22%)
	Siltuksimab	1 (<1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
	Anakinra	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (2%)

1 nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami Lee;

2 decyzję o zastosowaniu tocilizumabu podejmował lekarz prowadzący, zgodnie z wytycznymi postępowania przedstawionymi w protokole

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMa (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

Neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza (Munshi 2021)

Oceniany parametr		ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
			150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
Liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%)	bez względu na stopień nasilenia	23 (18%)	0	12 (17%)	11 (20%)
	1. stopnia	12 (9%)	0	7 (10%)	5 (9%)
	2. stopnia	7 (5%)	0	4 (6%)	3 (6%)
	3. stopnia	4 (3%)	0	1 (1%)	3 (6%)
Czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (zakres) [dni]		2 (1-10)	Nie oceniano	3 (1-10)	2 (1-5)
Czas trwania ² , mediana (zakres) [dni]		3 (1-26)	Nie oceniano	3 (2-26)	5 (1-22)
Stosowane leczenie, n (%)	Glikokortykosteroidy	10 (8%)	0	2 (3%)	8 (15%)
	Tocilizumab	3 (2%)	0	0	3 (6%)
	Anakinra	1 (<1%)	0	0	1 (2%)

1 neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza, raportowane zgodnie z preferowaną terminologią, ich nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE v4.03 na podstawie najwyższego nasilenia zdarzenia odnotowanego u pacjenta;

2 jedno zdarzenie, które nie ustąpiło do daty odcięcia danych nie zostało uwzględnione w obliczeniach.

Neutropenia i małopłytkowość (Munshi 2021)

Oceniany parametr	ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
Neutropenia				
Liczba pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4, n ¹	125	4	67	54
Liczba pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4 utrzymującą się po miesiącu, n ²	52	2	24	26
Liczba pacjentów, u których neutropenia 3 lub 4 stopnia ustąpiła, n	43	1	21	21
Czas do ustąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia, mediana (zakres) [mies.]	1,9 (1,2-5,6)	2,9 (2,9-2,9)	1,9 (1,3-5,6)	1,9 (1,2-4,0)
Liczba pacjentów, u których neutropenia 3 lub 4 stopnia nie ustąpiła, n	9	1	3	5
Zgon, n (%)	7 (78%)	0 (0%)	3 (100%)	4 (80%)
Utrata z obserwacji, n (%)	2 (22%)	1 (100%)	0	1 (20%)
Małopłytkowość				
Liczba pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4, n ¹	83	3	43	37
Liczba pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 utrzymującą się po miesiącu, n ²	62	2	33	27
Liczba pacjentów, u których małopłytkowość 3 lub 4 stopnia ustąpiła, n	42	0	24	18

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMA (NCT03361748, publikacje Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022; doniesienia konferencyjne Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a)

Czas do ustąpienia małopłytkowość 3 lub 4 stopnia, mediana (zakres) [mies.]	2,1 (1,2-13,8)	Nie dotyczy	2,4 (1,9-9,5)	2,1 (1,2-13,8)
Liczba pacjentów, u których małopłytkowość 3 lub 4 stopnia nie ustąpiła, n	20	2	9	9
Zgon, n (%)	13 (65%)	1 (50%)	6 (67%)	6 (67%)
Utrzymująca się małopłytkowość, n (%)	3 (15%)	0	1 (11%)	2 (22%)
Utrata z obserwacji, n (%)	4 (20%)	1 (50%)	2 (22%)	1 (11%)

1 dotyczy zdarzeń występujących w ciągu miesiąca od wlewu ide-cel;

2 uwzględniano ostatni pomiar pochodzący z okresu pierwszego miesiąca po wlewie ide-cel.

Zgony (Munshi 2021)

Oceniany parametr	ide-cel, N = 128	podgrupy wyróżnione w zależności od dawki docelowej		
		150 × 10 ⁶ , N=4	300 × 10 ⁶ , N=70	450 × 10 ⁶ , N=54
Liczba zgonów ¹ , n (%)	44 (34%)	2 (50%)	27 (39%)	15 (28%)
Główna przyczyna zgonu, n (%)	Progresja choroby	2 (50%)	18 (26%)	7 (13%)
	AEs	0 (0%)	5 (7%)	4 (7%)
	Inne przyczyny	0 (0%)	3 (4%)	4 (7%)
	Brak danych	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)

1 dotyczy zgonów odnotowanych przez cały czas trwania badania;

2 u trzech pacjentów (2%) zgon wystąpił w ciągu 8 tygodni od wlewu ide-cel z powodu zdarzeń związanych z leczeniem (aspergiloza oskrzelowo-płucna, krwotok do przewodu pokarmowego i zespół uwalniania cytokin). Jeden pacjent (1%) zmarł w okresie pomiędzy 8 tygodni do 6 miesięcy po wlewie ide-cel z powodu zdarzenia związanego z leczeniem (cytomegalowirusowe zapalenie płuc). U pięciu chorych (4%) odnotowano zgon po upływie 6 miesięcy od wlewu ide-cel z powodu zdarzeń niezwiązanych z leczeniem.

DCO: 07.04.2020 (na podstawie abstraktu konferencyjnego Anderson 2021)

- Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia) to cytopenie (97%) i CRS (84%).
- Większość zaobserwowanych przypadków CRS to zdarzenia 1/2 stopnia nasilenia, AEs 3 stopnia odnotowano u 5 pacjentów (4%), zdarzenie 4 stopnia – u jednego chorego (pacjent otrzymał ide-cel w dawce docelowej 300 × 10⁶ kom.), zdarzenie 5 stopnia – u jednego chorego (pacjent otrzymał ide-cel w dawce docelowej 300 × 10⁶ kom.).
- Neurotoksyczność zidentyfikowaną przez badacza raportowano dla 23 pacjentów (18%); u 4 chorych (3%) odnotowano zdarzenie 3 stopnia, nie zaobserwowano żadnego przypadku neurotoksyczności ≥4 stopnia.
- Tocilizumab zastosowano u 67 chorych z CRS oraz u 3 chorych z neurotoksycznością.

DCO: 21.12.2020 (na podstawie abstraktu konferencyjnego Anderson 2021a)

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (Anderson 2021a)

Zdarzenie niepożądane	ide-cel, N = 128	
	bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopnia nasilenia
<u>Zdarzenia hematologiczne</u>		
Neutropenia	117 (91%)	114 (89%)
Niedokrwistość	90 (70%)	78 (61%)
Małopłytkowość	82 (64%)	67 (52%)
Leukopenia	54 (42%)	50 (39%)
Limfopenia	36 (28%)	35 (27%)

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMA (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023, Delforge 2022, Munshi 2021, Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021, Berdeja 2020, Delforge 2021, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022, Anderson 2021a, Raje 2020, Rodríguez-Otero 2022a*)

Zdarzenia nie-hematologiczne

Zakażenia	90 (70%)	34 (27%)
Kolejne nowotwory pierwotne ¹	9 (7%)	3 (2%)
HLH/MAS	4 (3%)	2 (2%)

1 odnotowano przypadki: raka podstawnomórkowego (n=5), raka odbytu (n=1), gruczolakoraka płuca (n=1), zespołu mielodysplastycznego (n=1) i raka płaskonabłonkowego skóry (n = 1). Od pierwszej daty odcięcia danych (14.01.2020) zaobserwowano wystąpienie raka podstawnomórkowego skóry (n=1) i gruczolakoraka płuca (n=1).

Zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność (*Anderson 2021a*)

Oceniany parametr	ide-cel, N = 128	
<u>Zespół uwalniania cytokin</u>		
Liczba pacjentów z ≥1 zdarzeniem (CRS), n (%)	107 (84%)	
Najwyższy stopień nasilenia CRS ¹ , n (%)	1/2	100 (78%)
	3	5 (4%)
	4	1 (< 1%)
	5	1 (< 1%)
Czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (zakres) [dni]	1 (1-12)	
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]	5 (1-63)	
<u>Neurotoksyczność</u>		
Liczba pacjentów z ≥1 zdarzeniem, n (%)	23 (18%)	
Najwyższy stopień nasilenia neurotoksyczności ² , n (%)	1	11 (9%)
	2	7 (5%)
	3	5 (4%) ³
Czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (zakres) [dni]	2 (1-10)	
Czas trwania, mediana (zakres) [dni]	3 (1-26)	

1 nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami Lee;

2 nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE v4.03;

3 jednego pacjenta uprzednio zakwalifikowanego do grupy chorych z najwyższym stopniem nasilenia 1, zmieniono przypisanie do grupy chorych ze zdarzeniami 3 stopnia, ze względu na wystąpienie encefalopatii 3 stopnia.

Uwagi

- Badanie składało się z trzech etapów: leczenie wstępne (okres skringingu, leukaferaza, terapia pomostowa [w razie potrzeby]), leczenie właściwe (chemioterapia limfodeplecyjna i wlew ide-cel), obserwacja po zakończeniu leczenia (okres po otrzymanym wlewie ide-cel).
- Po zakończeniu obserwacji pacjentów w badaniu, następnie proponowano im udział w odrębnym badaniu, stanowiącym fazę wydłużonej obserwacji (GC-LTFU-001, NCT03435796).
- Rekrutacja pacjentów trwała od 13 grudnia 2017 do 13 listopada 2018.
- Ocena jakości: NICE: 7/8 (punktacja: 1+, 2+, 3+, 4+, 5+, 6–, 7+, 8+)
- Zgodnie z protokołem badania, dopuszczano ponowne leczenie ide-cel – taką terapię otrzymało 28 pacjentów (DCO 14.01.2020).
- Dostępne dane dla trzech okresów obserwacji, przy medianach obserwacji równych kolejno: 13,3 miesiąca (DCO: 14.01.2020), 15,4 miesiąca (DCO: 07.04.2020) oraz 24,8 miesiąca (DCO: 21.12.2020).
- W oryginalnej wersji protokołu badania *KarMMA* dopuszczono stosowanie ide-cel w dwóch dawkach docelowych: 150 × 10⁶ kom. CAR+ T oraz 300 × 10⁶ kom. CAR+ T. Dla pierwszych 4 pacjentów włączonych do badania dawka docelowa

KarMMA (NCT03361748, publikacje *Delforge 2023*, *Delforge 2022*, *Munshi 2021*, *Shah 2022*; doniesienia konferencyjne *Anderson 2021*, *Berdeja 2020*, *Delforge 2021*, *Einsele 2022b*, *Goldschmidt 2022*, *Anderson 2021a*, *Raje 2020*, *Rodríguez-Otero 2022a*)

wyniosła 150×10^6 kom. CAR+ T, a dla kolejnych chorych: 300×10^6 kom. CAR+ T. Następnie, po opublikowaniu nowych wyników trwającego wówczas badania 1 fazy – CRB-401, wskazujących na dobrą tolerancję ide-cel w dawce 450×10^6 kom. CAR+ T, wprowadzono poprawkę do protokołu, zwiększając zakres dopuszczalnych dawek docelowych do 450×10^6 kom. CAR+ T. U prawie wszystkich pacjentów rekrutowanych do badania, po wprowadzeniu wymienionej poprawki, dawka docelowa była równa 450×10^6 kom. CAR+ T. Ze względu na fakt, że dla każdego pacjenta produkt leczniczy wytwarzany jest indywidualnie, należy spodziewać się pewnej heterogeniczności w zakresie liczby komórek CAR+ T wytworzonych dla danego chorego (dopuszczano podanie dawki mieszczącej się w zakresie +/- 20% od zaplanowanej dla konkretnego chorego dawki docelowej). Liczebność grup chorych, którzy otrzymali wymienione dawki docelowe ide-cel wynosił: 4 pacjentów dla dawki 150×10^6 kom. CAR+ T, 70 pacjentów dla dawki 300×10^6 kom. CAR+ T oraz 54 pacjentów dla dawki 450×10^6 kom. CAR+ T. Dla większości istotnych klinicznych punktów końcowych dostępne były wyniki analiz, przeprowadzonych z podziałem na stosowane dla pacjentów dawki docelowe. Należy zauważyć, że ze względu na niewielką liczebność podgrupy pacjentów, dla których dawka docelowa ide-cel była równa 150×10^6 kom. CAR+ T, możliwość wyciągania wiarygodnych wniosków odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa tej dawki jest ograniczona. Z kolei, połączona grupa chorych, dla których dawka docelowa ide-cel wyniosła 300×10^6 kom. CAR+ T lub 450×10^6 kom. CAR+ T obejmuje zdecydowaną większość analizowanej populacji (124/128 chorych, 96,9%) i dostępne wyniki dla tej grupy chorych są bardzo zbliżone do wyników uzyskanych w całkowitej analizowanej populacji.

- Źródła danych: publikacja *Munshi 2021* (publikacja główna, prezentująca wyniki analizy przeprowadzonej dla DCO 14.01.2020 oraz metodykę badania [do publikacji załączono pełny protokół badania]), publikacja *Delforge 2022* (ocena HRQoL, DCO: 14.01.2020), publikacja *Shah 2022* (ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem, prowadzona do 3 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel), publikacja *Delforge 2023* (długoterminowa ocena doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem, prowadzona 6-24 miesięcy po otrzymaniu wlewu ide-cel), doniesienie konferencyjne *Raje 2020* (DC 14.01.2020, dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, analiza w podgrupach wysokiego ryzyka), doniesienie konferencyjne *Berdeja 2020* (DCO 14.01.2020, dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, analiza w podgrupach pacjentów w podeszłym wieku), abstrakt konferencyjny *Anderson 2021* (uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa, DCO 07.04.2020), doniesienie konferencyjne *Anderson 2021a* (uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa, prezentująca dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, DCO 21.12.2020), doniesienie konferencyjne *Goldschmidt 2022* (DCO 21.12.2020, dodatkowe wyniki analizy uaktualnionej, analiza w podgrupach wysokiego ryzyka), doniesienie konferencyjne *Einsele 2022b* (DCO 21.12.2020, dodatkowe wyniki analizy uaktualnionej, analiza w podgrupach pacjentów w podeszłym wieku), doniesienie konferencyjne *Rodríguez-Otero 2022a* (DCO 21.12.2020, dodatkowe dane, informacje dotyczące kolejnych linii leczenia przeciwszpizczakowego, otrzymanych po progresji choroby).

19.9.3 Badanie I fazy CRB-401

Tabela 176. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CRB-401.

CRB-401 (NCT02658929; publikacje <i>Raje 2019</i> , <i>Lin 2023</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	8/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	Celgene, Bristol Myers Squibb oraz 2Seventy Bio (wcześniej bluebird bio)
Okres obserwacji	Mediana 15,0 mies. (zakres: 5,1-22,8) w fazie eskalacji dawki i 7,0 mies. (zakres: 1,5-8,1) w fazie rozszerzania dawki. Analiza <i>post-hoc</i> : mediana 18,1 mies.		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby została ustalona na podstawie rozważań klinicznych i standardowego projektu eskalacji dawki. Do fazy eskalacji dawki zaplanowano włączenie 20 pacjentów (minimum po 3 pacjentów do		

CRB-401 (NCT02658929; publikacje Raje 2019, Lin 2023)

każdej z dawek), a do fazy rozszerzania dawki 10 pacjentów (minimum po 6 pacjentów do każdej z dawek).

Analiza statystyczna

W analizach zastosowano statystykę opisową – średnie z odchyleniami standardowymi lub mediany z zakresem dla zmiennych ciągłych oraz wartości procentowe dla zmiennych kategoriycznych. Brakujących danych nie imputowano, chyba że określono inaczej. Dokładne metody (95% przedziały ufności Cloppera–Pearsona) zostały użyte dla zmiennych kategoriycznych. Czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez progresji, czas do wyzdrowienia z cytopenii stopnia 3 lub 4 oraz 95% przedziały ufności zostały oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Cenzorowanie danych dotyczących przeżycia bez progresji i czasu trwania odpowiedzi opierało się na zasadach cenzorowania FDA. Biorąc pod uwagę eksploracyjny charakter tego badania, nie dokonano żadnych korekt dla wielokrotnych porównań.

Punkty końcowe**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Bezpieczeństwo

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Skuteczność – ORR, PFS, OS

Interwencja i komparatory

Badanie składało się z 2 części: etap eskalacji dawki (*dose-escalation*) i etap rozszerzenia dawki (*dose-expansion*).

W części pierwszej zastosowano schemat eskalacji dawki 3 + 3 w celu ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki (MTD). Pacjenci otrzymywali pojedynczy wlew ide-cel w czterech różnych dawkach: 50×10^6 , 150×10^6 , 450×10^6 i 800×10^6 komórek CAR-T. Przed wlewem ide-cel pacjenci otrzymywali schemat chemioterapii limfodeplecyjnej, składający się z cyklofosfamidu (300 mg/m^2 pc. dziennie) i fludarabiny (30 mg/m^2 pc. dziennie).

Leczenie idekabtagenem wikleucel (ide-cel) składało się z 3 okresów:

1. Leczenie wstępne (leukafeza i terapia pomostowa [jeśli była potrzebna]),
2. Leczenie właściwe (chemioterapia limfodeplecyjna i wlew ide-cel).

Chemioterapia limfodeplecyjna: cyklofosfamid (300 mg/m^2 pc. dziennie) + fludarabina (30 mg/m^2 pc. dziennie) w dniach -5, -4 i -3, po których następował wlew pojedynczej dawki ide-cel w dniu 0.

Faza eskalacji dawki, dawkowanie ide-cel: 50×10^6 , 150×10^6 , 450×10^6 i 800×10^6 komórek CAR-T ($\pm 20\%$).

Faza rozszerzenia dawki, dawkowanie ide-cel: 150×10^6 do 450×10^6 komórek CAR-T.

Pacjentów obserwowano do czasu progresji choroby. Następnie wszyscy pacjenci, którzy wyrazili pisemną świadomą zgodę, zostali przeniesieni do długoterminowego badania obserwacyjnego trwającego do 15 lat zgodnie z wytycznymi FDA.

Pacjenci mieli otrzymywać chemioterapię limfodeplecyjną fludarabiną w dawce $30 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ i cyklofosfamidem w dawce $300 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ przed infuzją ide-cel w dniu 0. Jednak u 7 pacjentów zastosowano określoną w protokole redukcję dawki fludarabiny do $24 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ na podstawie czynności nerek, a u 1 pacjenta nie zastosowano fludarabiny jako zaplanowanego odstępstwa na podstawie klirensu kreatyniny $<30 \text{ ml/min}$, na co uzyskano wcześniej zgodę FDA.

Populacja**Kryteria włączenia**

- Nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (rrMM)
- ≥ 3 różne, wcześniejszego linie terapii, w tym inhibitor proteasomu (np. bortezomib lub karfilzomib) i lek immunomodulujący (IMiD) (np. lenalidomid lub pomalidomid) lub oporność na obie te klasy leków
- Choroba mierzalna, definiowana jako:
 - białko monoklonalne w surowicy $\geq 0,5 \text{ g/dl}$, lub
 - białko monoklonalne w moczu $\geq 200 \text{ mg/24 h}$, lub
 - zaangażowany poziom wolnych łańcuchów lekkich $\geq 10 \text{ mg/dl}$ z nieprawidłowym stosunkiem wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, lub
 - potwierdzona w biopsji możliwość oceny plazmocytozy
 - $>30\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym
- Ekspresja BCMA w błonie komórkowej, określona za pomocą sprawdzonej immunohistochemii (IHC) utrwalonej formaliną i zatopionej w parafinie (FFPE) tkanki guza (np. biopsje szpiku kostnego lub plazmocytozy)
- W etapie eskalacji dawki, wymagana była ekspresja BCMA na $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub plazmocytomie, oceniana za pomocą immunohistochemii

CRB-401 (NCT02658929; publikacje *Raje 2019, Lin 2023*)
**Kryteria
wykluczenia**

- W etapie rozszerzenia dawki wymagano od pacjentów wcześniejszej ekspozycji na daratumumab i oporności na ostatnią linię leczenia zgodnie z kryteriami IMWG. W tej grupie ekspresja BCMA mogła wynosić <50%.
 - Wiek ≥ 18 lat
 - Stan sprawności wg ECOG 0-1
 - Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych
 - Ustąpienie wszelkich toksyczności niehematologicznych spowodowanych wcześniejszymi metodami leczenia do stopnia ≤ 1 lub nasilenia początkowego, z wyłączeniem łysienia i neuropatii stopnia 2
 - Kobiety w wieku rozrodczym (WCBP), zdef. jako kobiety dojrzałe płciowo, które nie przeszły histerektomii ani podwiązania jajowodów lub które nie były naturalnie po menopauzie przez ≥ 24 kolejne miesiące, muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy przed leczeniem. Wszystkie aktywne seksualnie kobiety WCBP i wszyscy aktywni seksualnie mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres badania
 - Możliwość i chęć przestrzegania harmonogramu wizyt studyjnych i wszystkich wymogów protokołu
 - Dobrowolne podpisanie formularza świadomej zgody
-
- Leczenie następującymi terapiami w określonym czasie:
 - Jakakolwiek wcześniejsza terapia systemowa dla MM w ciągu 14 dni przed zaplanowaną leukafe-rezą wymaganą przez protokół.
 - Jakakolwiek wcześniejsza terapia systemowa dla MM w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem limfodeple-cji cyklofosfamidem i fludarabiną.
 - Terapie komórkowe będące w fazie badań w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem kondycjonowania.
 - Trwające leczenie przewlekłymi środkami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyna lub doustne ste-rydy w dowolnej dawce)
 - Wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego od dawcy spokrewnionego lub leczenie jakąkolwiek terapią opartą na genach w leczeniu raka w wywiadzie
 - Rozpoznana choroba ośrodkowego układu nerwowego
 - Niewydolność wątroby określona przez aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i/lub aminotransferazy alaninowej (ALT) $> 2,5 \times$ GGN oraz bezpośrednia bilirubina $> 1,5 \times$ GGN
 - Niewydolność nerek określona przez stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,6$ mg/dl
 - Wskaźnik międzynarodowy (INR) lub czas częściowej tromboplastyny (PTT) $> 1,5 \times$ GGN, chyba że uczestnik jest na stabilnej dawce antykoagulantu z powodu zdarzenia zakrzepowo-zatorowego
 - Niewydolność szpiku kostnego określona przez całkowitą liczbę neutrofilii (ANC) < 1000 komórek/mm³, liczbę płytek krwi < 50000 /mm³ lub stężenie hemoglobiny < 9 g/dl
 - Frakcja wyrzutowa lewej komory $< 50\%$
 - Aktualna aktywna infekcja w ciągu 72 godzin przed limfodeplecją; uczestnicy stosujący profilaktycz-nie antybiotyki, środki przeciwgrzybicze lub przeciwwirusowe są kwalifikowani, o ile nie ma dowo-dów na aktywną infekcję, a antybiotyk nie znajduje się na liście leków zakazanych
 - Znaczne współistniejące schorzenie lub choroba, która zdaniem badacza, mogłaby narażać uczest-nika na nieuzasadnione ryzyko lub kolidować z badaniem; przykłady obejmują, ale nie ograniczają się do, marskości wątroby, sepsy, niedawnych poważnych urazów i innych schorzeń
 - Dodatni wynik na obecność wirusa niedoboru odporności (HIV)
 - Udar, niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub arytmia komorowej wymagająca leczenia farmakologicznego lub mechanicznego w wywiadzie
 - Inne nowotwory oprócz szpiczaka, jeśli drugi nowotwór wymagał leczenia w ciągu ostatnich 3 lat lub nie jest w pełnej remisji; wyjątki od tego kryterium obejmują skutecznie leczone nieprzerzutowe raki podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe skóry albo raka prostaty, który nie wymaga terapii
 - Uczestnicy, którzy mieli zdarzenie zakrzepowo-zatorowe (np. zator płucny lub zakrzepicę żył głębokich) wymagające antykoagulacji i którzy spełniają któreś z następujących kryteriów:
 - Stabilna dawka antykoagulantu przez < 1 miesiąc.
 - Krwotok 2, 3 lub 4 stopnia w ciągu ostatnich 30 dni.
 - Aktualne objawy związane ze zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym (np. ciągła duszność lub zapo-trzebowanie na tlen).
 Uczestnicy, którzy mieli zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, ale nie spełniają żadnego z powyższych 3 kryteriów, są kwalifikowani do udziału.
 - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią

CRB-401 (NCT02658929; publikacje Raje 2019, Lin 2023)

Charakterystyka populacji – wstępne wyniki	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Czas od diagnozy choroby, mediana (zakres) [lata]	Duże obciążenie nowotworem	Choroba pozaszpikowa
Kohorta eskalacji dawki, N=21	57 (37–74)	13 (62%)	4 (1–16)	11 (52%)	4 (19%)
Kohorta rozszerzania dawki, N=12	64 (46–75)	8 (67%)	6 (1–36)	5 (42%)	5 (42%)
Populacja ogólna, N=33	60 (37–75)	21 (64%)	5 (1–36)	16 (48%)	9 (27%)
Przeptyw chorych	Włączenie do badania	Otrzymanie wlewu idecel	Zakończenie leczenia	Kontynuacja badania w momencie odcięcia danych	
Ogółem	36	Etap eskalacji dawki N=21			
		▪ 50 × 10 ⁶ n=3		13	8
		▪ 150 × 10 ⁶ n=6			
		▪ 450 × 10 ⁶ n=9			
		▪ 800 × 10 ⁶ n=3			
		Etap rozszerzania dawki N=12			
		▪ 150 × 10 ⁶ n=2		3	9
		▪ 450 × 10 ⁶ n=10			

Wyniki**Analiza skuteczności****Wstępna Analiza** (publikacja Raje 2019)

W okresie od 31 stycznia 2016 r. do 30 kwietnia 2018 r. do badania włączono w sposób konsekwentny 36 pacjentów, którym wykonano leukaferęzę. Wytwarzanie ide-cel zakończyło się sukcesem u 100% pacjentów. Trzech pacjentów przeszło leukaferęzę, ale przerwało badanie z powodu progresji choroby przed wlewem ide-cel. W związku z tym, wstępne wyniki badania prezentowane są dla 33 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel: 21 w ramach etapu eskalacji dawki i 12 etapu rozszerzania dawki.

- **Odpowiedź na leczenie:** Wstępna analiza obejmowała 33 pacjentów z medianą okresu obserwacji wynoszącą 11,3 miesiąca. Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 85%, w tym 45% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (sCR 36% i CR 9%).
- **Czas trwania odpowiedzi (DOR):** Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 7,2; NO [nie osiągnięto]).
- **Przeżycie wolne od progresji (PFS):** Mediana PFS wyniosła 11,8 miesiąca (95% CI: 6,2; 22,8). Mediana PFS była większa u chorych, którzy otrzymali dawkę $\geq 150 \times 10^6$ CAR-T niż u chorych, którzy otrzymali mniejszą dawkę, odpowiednio 11,8 mies. (95% CI: 6,2; NO) [30 pacjentów, 15 zdarzeń PFS] dla dawki $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T vs 2,6 mies. (95% CI: 1,1; 2,9) [3 pacjentów, 3 zdarzenia PFS] dla dawki $< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T.
- **Przeżycie całkowite (OS):** Dane dotyczące OS nie były dostępne w momencie publikacji wstępnej analizy.

Analiza po 18 miesiącach obserwacji (publikacja Lin 2023)

We wstępnych wynikach badania CRB-401 wykazano tolerancję i obiecującą skuteczność ide-cel u chorych na opornego lub nawrotowego rMM. Po opublikowaniu raportu z badania zakończono rekrutację i na podstawie skumulowanych danych klinicznych uzyskanych po zakończeniu fazy eskalacji dawki, do dalszej fazy rozszerzania dawki wybrano poziomy dawkę rzędu 150 do 450×10^6 komórek CAR-T. W analizie *post-hoc* uwzględniono dodatkowych 29 pacjentów leczonych w ramach etapu rozszerzania dawki. Ogółem w całym badaniu u 62 pacjentów wykonano zarówno leukaferęzę, jak i podano wlew ide-cel: N=21 w ramach etapu eskalacji dawki i N=41 w etapie rozszerzania dawki.

CRB-401 (NCT02658929; publikacje *Raje 2019, Lin 2023*)

- **Odpowiedź na leczenie:** Analiza po 18 miesiącach obserwacji objęła wszystkich 62 pacjentów. ORR wyniósł 75,8%, w tym 38,7% pacjentów osiągnęło CR (30,6% sCR i 8,1% CR).
- **Czas trwania odpowiedzi:** Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,3 miesiąca (95% CI: 7,8; 13,7).
- **Przeżycie wolne od progresji (PFS):** Mediana PFS wyniosła 8,8 miesiąca (95% CI: 5,9; 11,9). Pacjenci otrzymujący dawki większe uzyskali lepsze wyniki: chorzy, którzy otrzymali dawki $\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T mieli medianę PFS wynoszącą 8,9 miesiąca (95% CI: 6,1; 11,9), podczas gdy pacjenci otrzymujący dawki $< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T mieli medianę PFS wynoszącą 2,1 miesiąca (95% CI: 1,1; NO).
- **Przeżycie całkowite (OS):** Mediana OS wyniosła 34,2 miesiąca (95% CI: 19,2; NO). Podobnie jak w przypadku PFS, pacjenci otrzymujący wyższe dawki ide-cel ($\geq 150 \times 10^6$ komórek CAR-T) mieli znacznie dłuższą medianę OS (34,2 miesiąca [95% CI: 21,2; NO]) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi niższe dawki ($< 150 \times 10^6$ komórek CAR-T) (6,0 miesięcy [95% CI: 5,1; NO]).

W badaniu CRB-401 wykazano, że ide-cel jest skuteczną terapią dla pacjentów z rrMM, z wysokim ORR i znaczną medianą OS. Co ważne, wyższe dawki ide-cel wiązały się z lepszymi wynikami leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia niepożądane (AEs) występujące w ciągu pierwszych 8 tygodni po wlewie ide-cel i od 8 tygodni do 6 miesięcy zgłaszano osobno. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według MedDRA, nasilenie oceniano wg CTCAE.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane

- **AEs hematologiczne:** były najczęstszymi AEs obserwowanymi w badaniu. Są to typowe AEs typowe dla chemioterapii mielosupresyjnej stosowanej przed wlewem komórek CAR-T. Należały do nich:
 - **Neutropenia:** u 91,9% pacjentów, w tym u 88,7% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Małopłytkowość:** u 74,2% pacjentów, w tym u 56,5% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Niedokrwistość:** u 75,8% pacjentów, a u 56,5% o nasileniu 3-4 stopnia.
 - **Leukopenia:** u 64,5% pacjentów, w tym u 61,3% o nasileniu 3-4 stopnia.
- **Zespół uwalniania cytokin (CRS):** CRS to potencjalnie poważne powikłanie terapii CAR-T. W badaniu CRB-401 CRS wystąpił u 75,8% pacjentów, ale w większości przypadków (70%) był to CRS o nasileniu 1-2 stopnia. Tylko 6,5% pacjentów doświadczyło CRS 3-4 stopnia. CRS był zazwyczaj kontrolowany za pomocą tocilizumabu i/lub kortykosteroidów.
- **Neurotoksyczność:** Neurotoksyczność to kolejne AEs związane z terapią CAR-T. W badaniu CRB-401 u 35,5% pacjentów wystąpiła neurotoksyczność, ale w większości przypadków (39%) miała nasilenie 1-2 stopnia. Tylko u 1,6% pacjentów wystąpiła neurotoksyczność 3-4 stopnia. Nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych.
- **Zakażenia:** wystąpiły u 75,8% pacjentów, w tym 22,6% o nasileniu 3-4 stopnia.

Profil bezpieczeństwa ide-cel w badaniu CRB-401 był akceptowalny, a zdarzenia niepożądane były zazwyczaj możliwe do opamowania. Większość AEs była związana z mielosupresją lub CRS, które są typowymi powikłaniami terapii CAR-T. Co istotne, odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak CRS i neurotoksyczność 3-4 stopnia, był stosunkowo niski.

Uwagi

- **Analiza *post-hoc*:** We wstępnych wynikach badania CRB-401 wykazano tolerancję i obiecującą skuteczność ide-cel u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, a dodatkowych 29 pacjentów leczono w ramach fazy rozszerzenia dawki. W przeprowadzonej analizie *post-hoc* (publikacja Lin 2023) przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dla wszystkich 62 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel w ramach trwającego badania CRB-401. W momencie publikacji wyników analizy *post-hoc* badanie CRB-401 miało jeden z najdłuższych okresów obserwacji spośród wszystkich, wieloośrodkowych prowadzonych w USA badań klinicznych terapii komórkami CAR-T anty-BCMA.

Ogółem włączono 67 pacjentów, u których wykonano leukaferęzę. Pierwszą leukaferęzę wykonano 14 stycznia 2016, a pierwszy wlew ide-cel 16 lutego 2016. Natomiast ostatniemu pacjentowi podano pierwszy wlew ide-cel 7 stycznia 2019 r. Odcięcie danych nastąpiło 7 kwietnia 2020 r. Wytwarzanie ide-cel zakończyła się sukcesem u 100% pacjentów. Ogółem u 62 pacjentów wykonano zarówno leukaferęzę, jak i podano wlew ide-cel. Przed chemioterapią limfodeplecyjną badanie zakończyło 5 pacjentów, z powodu AEs, progresji choroby lub wycofania (po 1 każdy) lub decyzji lekarza (n=2). Na podstawie skumulowanych danych klinicznych (w tym dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i translacji) uzyskanych po zakończeniu fazy eskalacji dawki, do dalszej fazy rozszerzania dawki wybrano poziomy dawkę rzędu 150 do 450×10^6 komórek CAR-T. Dodatkowo 41 pacjentów leczono w fazie rozszerzania dawki, przy czym 12 i 29 pacjentów otrzymało odpowiednio wlew 150 i 450×10^6 komórek CAR-T.

19.9.4 Badania RWE

19.9.4.1 Akhtar 2024a

Tabela 177. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Akhtar 2024a.

Akhtar 2024a			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: dane z USA rejestru CIBMTR (<i>the Center for International Blood and Marrow Transplantation</i>). Ponad 300 ośrodków na całym świecie przysyła dane do CIBMTR.	Sponsor	Badanie finansowane przez Bristol Myers Squibb; CIBMTR jest finansowane częściowo przez NCI, NHLBI, NIAID, CIDR oraz przez podmioty gospodarcze
Okres obserwacji	mediana: 11,6 mies. (zakres: 1,1-26,7)		
Ramy czasowe rekrutacji	wlew ide-cel od 05.2021 do 06.2023, a następnie obserwacja ≥100 dni; DCO: 10.10.2023		
Liczebność populacji	821		
Cel	ocena ide-cel u pacjentów starszych (≥70 lat) i słabych (SFI ≥2) z rrMM; do oceny kruchości/słabości pacjenta wykorzystano zaadaptowaną wersję wcześniej opisanego uproszczonego wskaźnika kruchości (SFI, z ang. <i>Simplified Frailty Index</i>)		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek ×10⁶: mediana 410 (zakres: 312-460) u chorych ≥70 lat i 409 (zakres: 307-460) u chorych <70 lat ≤400 × 10⁶ komórek CAR-T: 331 (40,3%) - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej		
Informacje dodatkowe	- Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina/cyklofosfamid: 741 (90,2%), bendamustyna: 51 (6,2%), inna: 28 (3,4%) - Status choroby przed wlewem ide-cel: CR/sCR: 17 (2,1%), VGPR: 59 (7,2%), PR: 96 (11,7%), brak odpowiedzi lub StD: 645 (78,6%), bd.: 4 (0,5%)		
Populacja			
Kryteria selekcji	- Dane pochodzą z rejestru CIBMTR (<i>the Center for International Blood and Marrow Transplantation</i>). Do badania włączano dorosłych pacjentów z rrMM po ≥2 liniach wcześniejszej terapii (zgodnie z zaleceniami do stosowania ide-cel). Włączano starszych, słabych pacjentów. Retrospektywnie wybrano dane dla pacjentów z USA, którzy otrzymali wlew ide-cel od maja 2021 do czerwca 2023 i mieli przynajmniej 100 dni obserwacji po wlewie. - Starsi pacjenci definiowani byli jako osoby w wieku ≥70 lat. - Za pacjentów słabych uznawano chorych z SFI ≥2.. - Główne punktu końcowe to odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów IMWG i PFS. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały ocenę OS, śmiertelności związanej z leczeniem (TRM, z ang. <i>Treatment-Related Mortality</i>), CRS, ICANS, klinicznie istotne zakażenia (jakiegokolwiek zakażenia wymagające leczenia i/lub dodatni wynik testu PCR na COVID-19) i przedłużającą się cytopenię (ANC <500 komórek/mm³ i/lub liczba płytek krwi <20000/ul w dniu +30).		

Akhtar 2024a

- W analizie wykorzystano statystyki opisowe. Porównania analiz jednoczynnikowych wykonano za pomocą testu chi kwadrat dla zmiennych kategorycznych i testem sumy rang Wilcozona dla zmiennych ciągłych. Test Graya wykorzystano do analizy skumulowanego ryzyka i TRM, w celu porównania różnic pomiędzy wyróżnionymi podgrupami. Pacjenci z całkowitą odpowiedzią w momencie infuzji idecel byli wykluczani z analizy. Prawdopodobieństwo przeżycia obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera, a krzywe przeżycia porównano testem log-rank. Szacowane prawdopodobieństwo obliczono z 95% przedziałami ufności (CI). Modele proporcjonalnego ryzyka Coxa zostały użyte do zidentyfikowania czynników ryzyka.
- Wykonano dwie analizy wieloczynnikowe – jedną obejmującą wszystkich pacjentów i oceniającą wpływ wieku na wyniki (≥ 70 lat, 60-69 lat i < 60 lat), drugi skupiający się na wynikach u pacjentów w wieku ≥ 70 lat. Zmienne uwzględnione w analizach: płeć, rasa (biali, czarni lub Afroamerykanie, inni, niezgłoszeni), stan sprawności ECOG w momencie infuzji (ECOG 0-1, ECOG > 2 , brak), poprzednie linie terapii (4-5, 6-10, 11-15 i 16-21), poprzednia terapia ukierunkowana na BCMA z wyłączeniem wcześniejszej BCMA CAR-T (brak wcześniejszej terapii BCMA, terapia BCMA < 6 miesięcy, BCMA > 6 miesięcy), stadium ISS w momencie diagnozy (I, II, III i nieznane), komórki plazmatyczne w szpiku kostnym przed infuzją ($< 50\%$, $> 50\%$, nie-znane), dehydrogenaza mleczanowa (LDH) przed infuzją (prawidłowa, podwyższona, nieznana), zgłoszona historia choroby pozaszpikowej (EMD) przed infuzją, status choroby w momencie infuzji ($> \text{VGPR}$, PR, choroba stabilna, choroba postępująca i status nieznany), bez-względna liczba neutrofilów przed infuzją (> 1000 w porównaniu do < 1000 na μl), liczba płytek krwi przed infuzją (> 50000 w porównaniu do < 50000 na μl), rodzaj chemioterapii limfodeplecyjnej (fludarabina i cyklofosfamid w porównaniu do bendamustyny), dawkowanie idecel (> 400 milionów komórek w porównaniu do < 400 milionów komórek). Podano współczynniki ryzyka (HR) z 95% CI. Przyjęto dwustronny poziom istotności $p < 0,05$.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
Wiek ≥ 70 lat N=251	74,3 (70,1-90,3)	148 (59,0%)	0-1: 215 (85,7%) 2-4: 16 (6,4%)	I: 52 (20,7%) II: 54 (21,5%) III: 25 (10,0%) bd.: 120 (47,8%)	17 (6,8%), bd.: 111 (44,2%)	54 (21,5%)
Wiek < 70 lat N=570	61,6 (29,3-69,9)	338 (59,3%)	0-1: 513 (90,0%) 2-4: 26 (4,6%)	I: 158 (27,7%) II: 88 (15,4%) III: 43 (7,5%) bd.: 281 (49,3%)	68 (11,9%), bd.: 222 (38,9%)	142 (24,9%)

Przebieg choroby W analizie uwzględniono N=821 pacjentów, 251 w wieku ≥ 70 lat i 570 w wieku < 70 lat

Wyniki

Analiza skuteczności, N=821

Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, wiek ≥ 70 lat (N=251) vs < 70 lat (N=570)

ORR	3-mies. PFS: 83,6% (95% CI: 78,7%; 88,0%) vs 77,8% (95% CI: 74,3%; 81,2%)	3-mies. OS: 93,6% (95% CI: 90,2%; 96,3%) vs 91,9% (95% CI: 89,5%; 94,0%)
▪ w 3 mies.: 41,3% (95% CI: 34,6%; 48,2%) vs 39,8% (95% CI: 35,4%; 44,2%)		
▪ w 6 mies.: 74,8% (95% CI: 68,2%; 80,9%) vs 70,2% (95% CI: 65,7%; 74,5%)	6-mies. PFS: 68,3% (95% CI: 61,9%; 74,3%) vs 60,4% (95% CI: 56,2%; 64,6%); por. m-dzy podgr.: HR=0,62 (95% CI: 0,48; 0,82), p=0,0007	6-mies. OS: 85,5% (95% CI: 80,5%; 89,9%) vs 82,6% (95% CI: 79,2%; 85,7%); por. m-dzy podgr.: HR=0,63 (95% CI: 0,44; 0,89), p=0,0095
▪ w 12 mies.: 84,9% (95% CI: 77,5%; 91,0%) vs 78,1% (95% CI: 73,4%; 82,4%)		
$\geq \text{CR}$	12-mies. PFS: 46,8% (95% CI: 38,6%; 55,1%) vs 36,5% (95% CI: 31,6%; 41,6%)	12-mies. OS: 71,3% (95% CI: 63,7%; 78,3%) vs 65,4% (95% CI: 60,5%; 70,1%)
▪ w 3 mies.: 9,4% (95% CI: 5,8%; 13,8%) vs 10,0% (95% CI: 7,5%; 12,9%)		
▪ w 6 mies.: 23,0% (95% CI: 17,1%; 29,5%) vs 22,3% (95% CI: 18,5%; 26,4%)		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Akhtar 2024a

- **w 12 mies.:** 30,2% (95% CI: 22,5%; 38,4%) vs 27,4% (95% CI: 22,7%; 32,3%)

Nawrót

- **w 3 mies.:** 13,9% (95% CI: 9,9%; 18,5%) vs 20,6% (95% CI: 17,3%; 24,0%)
- **w 6 mies.:** 26,6% (95% CI: 21,0%; 32,7%) vs 36,9% (95% CI: 32,8%; 41,1%)
- **w 12 mies.:** 45,3% (95% CI: 37,2%; 53,5%) vs 59,8% (95% CI: 54,8%; 64,8%)

Zgony związane z leczeniem (TRM)

- **w 3 mies.:** 2,5% (95% CI: 0,9%; 4,8%) vs 1,6% (95% CI: 0,7%; 2,8%)
- **w 6 mies.:** 5,1% (95% CI: 2,6%; 8,5%) vs 2,7% (95% CI: 1,5%; 4,2%)

w 12 mies.: 7,9% (95% CI: 4,2%; 12,7%) vs 3,6% (95% CI: 2,1%; 5,6%)

Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, pacj. słabi (N=343) vs nie-słabi (N=423)

ORR

- **w 3 mies.:** 39,2% (95% CI: 33,7%; 44,8%) vs 41,0% (95% CI: 36,1%; 46,1%)
- **w 6 mies.:** 72,9% (95% CI: 67,4%; 78,1%) vs 70,5% (95% CI: 65,5%; 75,3%)
- **w 12 mies.:** 82,2% (95% CI: 75,9%; 87,7%) vs 78,4% (95% CI: 73,3%; 83,0%)

≥CR

- **w 3 mies.:** 5,6% (95% CI: 3,3%; 8,5%) vs 13,2% (95% CI: 9,9%; 16,8%)
- **w 6 mies.:** 21,2% (95% CI: 16,4%; 26,4%) vs 23,6% (95% CI: 19,3%; 28,2%)
- **w 12 mies.:** 24,5% (95% CI: 18,9%; 30,6%) vs 30,5% (95% CI: 25,1%; 36,2%)

Nawrót

- **w 3 mies.:** 20,1% (95% CI: 16,0%; 24,6%) vs 17,5% (95% CI: 14,0%; 21,4%)
- **w 6 mies.:** 33,9% (95% CI: 28,7%; 39,3%) vs 33,8% (95% CI: 29,1%; 38,7%)
- **w 12 mies.:** 55,1% (95% CI: 48,1%; 62,0%) vs 54,6% (95% CI: 48,7%; 60,5%)

Zgony związane z leczeniem (TRM)

- **w 3 mies.:** 3,0% (95% CI: 1,4%; 5,1%) vs 0,7% (95% CI: 0,1%; 1,8%)
- **w 6 mies.:** 5,3% (95% CI: 3,0%; 8,1%) vs 1,9% (95% CI: 0,7%; 3,5%)
- **w 12 mies.:** 5,3% (95% CI: 3,0%; 8,1%) vs 3,6% (95% CI: 1,7%; 6,0%)

3-mies. PFS: 76,9% (95% CI: 72,3%; 81,3%) vs 81,7% (95% CI: 77,9%; 85,3%)	3-mies. OS: 90,1% (95% CI: 86,7%; 93,0%) vs 93,8% (95% CI: 91,3%; 95,9%)
6-mies. PFS: 60,9% (95% CI: 55,3%; 66,3%) vs 64,3% (95% CI: 59,4%; 69,1%)	6-mies. OS: 79,5% (95% CI: 74,8%; 83,8%) vs 85,6% (95% CI: 81,9%; 88,9%)
12-mies. PFS: 39,6% (95% CI: 32,9%; 46,6%) vs 41,8% (95% CI: 36,0%; 47,7%)	12-mies. OS: 62,2% (95% CI: 55,2%; 68,8%) vs 71,7% (95% CI: 66,4%; 76,7%)

Analiza bezpieczeństwa, N=821

Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, wiek ≥70 lat (N=251) vs <70 lat (N=570)

- **CRS:** 197 (78,5%) vs 460 (80,7%), p=0,46
- **CRS ≥3 st.:** 8 (3,2%) vs 16 (2,8%), p=0,87
- **ICANS:** 93 (37,1%) vs 138 (24,2%), p<0,01
- **ICANS ≥3 st.:** 14 (5,6%) vs 25 (4,4%), p=0,69
- **Klinicznie istotne zakażenia:** 112 (44,6%) vs 255 (44,7%), p=0,98

Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, pacj. słabi (N=343) vs nie-słabi (N=423)

- **CRS:** 276 (80,5%) vs 337 (79,7%)
- **CRS ≥3 st.:** 14 (4,1%) vs 9 (2,1%)

Akhtar 2024a

- ICANS: 127 (37,0%) vs 91 (21,5%)
- ICANS ≥ 3 st.: 21 (6,1%) vs 17 (4,0%)
- **Klinicznie istotne zakażenia:** 170 (49,6%) vs 173 (40,9%)
- **Zgony:** 57 vs 170

Przyczyny zgonów:

- PD: 37 (64,9%) vs 135 (79,4%)
- Zakażenia: 8 (14,2%) vs 10 (5,9%)
- Niewydolność narządów: 4 (7,1%) vs 9 (5,4%)
- Zespół uwalniania cytokin: 1 (1,8%) vs 3 (1,8%)
- Zespół neurotoksyczności efektorowej komórek odpornościowych: 0 vs 1 (0,6%)
- Inne: 7 (12,3%) vs 12 (7,1%)

Uwagi

- Do oceny słabości/kruchości pacjenta wykorzystano uproszczony wskaźnik kruchości SFI (*simplified frailty index*).
- Wynik SFI uwzględnia 3 zmienne: wiek (76-80 lat – 1 punkt; >80 lat – 2 punkty), status ECOG (0 – 1 punkt; ≥ 2 – 2 punkty), indeks współistniejących chorób związanych z przeszczepem komórek krwiotwórczych (HCT CI ≥ 2 – 1 punkt).
- Wynik SFI ≥ 2 klasyfikował chorych jako słanych.

19.9.4.2 Caillot 2024Tabela 178. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Caillot 2024*.

Caillot 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne, w ramach programu wczesnego dostępu (<i>early access program</i>)		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 1, 5]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 ośrodek (Francja)	Sponsor	Brak ujawnienia informacji finansowych
Okres obserwacji	12 mies. po wlewie ide-cel, mediana: 15,2 mies. (zakres: 3,7-26,8)		
Ramy czasowe rekrutacji	08.2021 do 04.2023; DCO 10.11.2023		
Liczebność populacji	24		
Cel	ocena skuteczności, bezpieczeństwa i długoterminowych wyników leczenia w ramach programu wczesnego dostępu do ide-cel we Francji [w 1 ośrodku]		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, MRD, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	▪ Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 413 (zakres: 339-495) ▪ Czas od diagnozy rrMM do wlewu ide-cel: mediana 7,8 lat (zakres: 0,75-14) ▪ Czas od aferezy do wlewu ide-cel: mediana 56 dni (zakres: 43-83) ▪ Terapia pomostowa: 19/24 (79%)		
Informacje dodatkowe	Każdemu pacjentowi zaplanowano podanie pojedynczej dawki ide-cel w zakresie od 260 do 500×10^6 komórek CAR-T.		

Caillot 2024

W razie potrzeby podczas wytwarzania ide-cel zastosowano terapię pomostową. Chemioterapia limfodeplecyjna fludarabiną i cyklofosfamidem została przeprowadzona przed wlewem CAR-T, podobnie jak w badaniu KarMMa.

Populacja**Kryteria selekcji**

- Pacjentów kwalifikowano do badania w okresie od sierpnia 2021 r. do kwietnia 2023 r. Włączano chorych z rrMM wcześniej leczonych IMiD, PI i przeciwciałami anti-CD38, u których po ostatnim cyklu leczenia nastąpiła progresja choroby. Chorych oceniano po kątem możliwości otrzymania ide-cel. Pacjenci, którym przyznano wczesny dostęp (*early access*) do ide-cel, zostali włączeni do badania. Badanie zostało zatwierdzone przez lokalną Komisję Etyczną, a od każdego uczestnika uzyskano pisemną świadomą zgodę na udział.
- Zgodnie z kryteriami IMWG, odpowiedź biochemiczna była oceniana co miesiąc. Minimalna choroba resztkowa szpiku kostnego (MRD) była oceniana po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od infuzji. Poziom MRD (próg czułości 10^{-6}) był mierzony za pomocą testu sekwencjonowania nowej generacji. Do oceny odpowiedzi metabolicznej użyto PET-CT i była systematycznie wykonywana w miesiącu poprzedzającym infuzję oraz po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od infuzji.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, mediana (zakres)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (zakres)
N=24	62 (50-73)	11 (45,8%)	0 (0-1)	I: 5/22 (23%) II: 10/22 (45%) III: 7/22 (32%)	3/24 (12,5%)	4 (3-9)

Skrining w okresie od sierpnia 2021 do kwietnia 2023: N=26

Przeływ chorych ▪ Zgon przed otrzymaniem wlewu ide-cel: N=2

Otrzymanie ide-cel: N=24

Wyniki**Analiza skuteczności, N=24**

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
Najlepsza odpowiedź w całym okresie obserwacji		
▪ PR: 2 (8%) ▪ VGPR: 6 (25%) ▪ $\geq$CR: 16 (67%)		
Najlepsza odpowiedź 3 mies. po wlewie ide-cel		
▪ $\geq$PR: 22 (92%) ▪ $\geq$CR: 12 (50%) ▪ Ujemny status MRD (10^{-6}): 15 (79%) ▪ Wykrywalne krążące komórki CAR-T: 12 (50%) ▪ CR w ocenie PET-CT: 9 (38%) ▪ Ujemny status MRD (10^{-6}) + CR w ocenie PET-CT: 9 (47%)	mediana 14,8 mies. (95% CI: 9,0; NO); nawrót: 13 (54%), w tym 2 z nową diagnozą choroby pozaszpikowej	mediana NO; śmiertelność na końcu FU: 4 (17%)
Najlepsza odpowiedź 6 mies. po wlewie ide-cel		
▪ $\geq$PR: 19 (83%) ▪ $\geq$CR: 16 (70%) ▪ Ujemny status MRD (10^{-6}): 12 (75%) ▪ Wykrywalne krążące komórki CAR-T: 9 (41%) ▪ CR w ocenie PET-CT: 15 (75%) ▪ Ujemny status MRD (10^{-6}) + CR w ocenie PET-CT: 10 (63%)		zgony w wyniku PD: 3 (12,5%)

Analiza bezpieczeństwa, N=24

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Caillot 2024

- **CRS:** 23 (96%), st. 1-2: 22 (92%), st. 3-4: 1 (4%)
- mediana czasu do wyst. [dni]: 0,5 (zakres: 0-2)
- mediana czasu trwania [dni]: 3 (zakres: 2-7)
- **ICANS:** 3 (12,5%), st. 1-2: 2 (8%), st. 3-4: 1 (4%)
- mediana czasu do wyst. [dni]: 6 (zakres: 3-7)
- mediana czasu trwania [dni]: 7 (zakres: 2-9)
- użycie tocilizumabu: 14 (58%)
- użycie deksametazonu: 10 (42%)
- użycie anakinry: 3 (12,5%)
- hospitalizacja po wlewie ide-cel, mediana (zakres) [dni]: 15 (10-35)
- neutropenia st. 4 przed 30 dniem po wlewie ide-cel: 14 (58%)
- mediana czasu trwania [dni]: 3,5 (1-19)
- neutropenia st. 4 po 30 dni po wlewie ide-cel: 1 (4%)
- trombocytopenia st. 4 po 30 dni po wlewie ide-cel: 7 (29%)
- mediana czasu trwania [dni]: 29 (1-180)
- zastępcza hipogammaglobulinemia: 21 (88%)
- **Zakażenia bakteryjne** (wszystkie stopnia 3 i wszystkie w pierwszym miesiącu po ide-cel): 5 (21%)
- Zakażenie *Staphylococcus* związane z cewnikiem: 4 (17%)
- Zapalenie okrężnicy *P. aeruginosa*: 1 (4%)
- **Zakażenia grzybicze** (wszystkie stopnia 3): 3 (12,5%)
- Aspergiloza płucna (w 12. i 15. miesiącu): 2 (8,5%)
- Mukormykoza skórna (w 1. miesiącu): 1 (4%)
- **Zakażenia wirusowe** (wszystkie stopnia ≤2): 19 (79%)
- Zapalenie pęcherza moczowego wywołane wirusem BK (5/7 w 1. miesiącu): 7 (29%)
- Zakażenia COVID-19 (5/6 po 3 miesiącach): 6 (25%)
- Wirusemia CMV (wszystkie w pierwszym miesiącu): 4 (17%)
- Grypa sezonowa: 2 (8%)

Uwagi

- brak

19.9.4.3 Dima 2024Tabela 179. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Dima 2024*.

Dima 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 3 ośrodki w USA- część ośrodków USMIRC	Sponsor	Badania te nie otrzymały żadnego konkretnego grantu od agencji finansujących z sektora publicznego, komercyjnego ani non-profit
Okres obserwacji	mediana: 10 mies.		
Ramy czasowe rekrutacji	afereza do 15.05.2023, podany wlew ide-cel		
Liczebność populacji	69		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Dima 2024

Cel	ocena rzeczywistych wyników pacjentów leczonych ide-cel, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do badania KarMMA					
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)					
Interwencja i komparatory						
Dawkowanie	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej					
Informacje dodatkowe	Chemioterapia limfodeplecyjna cyklofosfamidem 300 mg/m² i fludarabiną 30 mg/m² w dniach -5,-4 i-3 przed wlewem ide-cel była podawana codziennie. Dawka fludarabiny została dostosowana do klirensu kreatyniny (CrCl) zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Terapia pomostowa (BT) w naszej kohorcie była podawana podobnie jak w badaniu KarMMA; ostatnią dawkę BT podano ≥14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Profilaktyka chorób zakaźnych, stosowanie G-CSF i leczenie CRS i ICANS były zgodne z wytycznymi lokalnymi. Wytyczne dotyczące leczenia były podobne i zgodne z wcześniej opublikowanymi wytycznymi.					
Populacja						
Kryteria selekcji	- Dane pochodzą z 3 amerykańskich instytucji akademickich, będących częścią US Myeloma Innovations Research Collaborative (USMIRC). Retrospektywna analiza obejmowała pacjentów, którzy przeszli aferezę do 15.05.2023 i którym podano SOC ide-cel. Żaden z pacjentów uwzględnionych w tej analizie nie spełnił kryteriów kwalifikowalności do badania <i>KarMMA</i>. - Kohortę oceniano pod kątem wyników bezpieczeństwa, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS), zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), zakażeń i toksyczności hematologicznej, a także wyników skuteczności, w tym ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR), całkowitego lub lepszego wskaźnika odpowiedzi (≥CR), przeżycia bez progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS). Odpowiedź na terapię oceniano zgodnie z kryteriami IMWG. CRS i ICANS oceniano zgodnie z kryteriami ASTCT. Inne zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z CTCAE.					
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=69	64 (41-79)	34 (49%)	0-1: 59 (86%) 2: 10 (14,5%)	I-II: 32/50 (64%) III: 18/50 (36%)	36 (52%)	25/62 (40%)
Przepływ chorych	Do 15 maja 2023 r. leukaferę w celu wytworzenia ide-cel wykonano u 120 pacjentów z rrMM, 77 (64%) nie spełniało kryteriów kwalifikowalności do badania <i>KarMMA</i>, a u 69 (58%) wykonano wlew ide-cel. W analizie uwzględniono N=69 pacjentów.					
Wyniki						
Analiza skuteczności, N=69						
Odpowiedź na leczenie			PFS	OS		
- ORR: 64 (93%) ≥CR: 33 (48%) ≥CR i ujemny status MRD: 18/58 (31%) - Zgony: 24 (35%), z powodu PD: 20 (29%)			Mediana 8,5 mies. (95% CI: 6,2; 10,9); 6-mies. PFS: 64,7%, 12-mies. PFS: 32,2%, 18-mies. PFS: 19,2%	Mediana 19,4 mies. (95% CI: 12,5; NO); 6-mies. OS: 90,3%, 12-mies. OS: 68,4%, 18-mies. OS: 56,6%		
Analiza bezpieczeństwa, N=69						
- Czas trwania hospitalizacji, mediana (IQR) [dni]: 9 (7-14) - Pobyt na OIOMie, n (%): 7 (10%) - CRS: 56 (81%), ≥3 st.: 3 (4%) - ICANS: 19 (28%), ≥3 st.: 2 (3%)						

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Dima 2024

- **użycie tocilizumabu:** 50 (72%)
- **użycie sterydów:** 18 (26%)
- **Zakażenia:** 40 (58%), ≥ 3 st. (poważne): 21 (30%), w okresie ≤ 8 tyg. po wlewie ide-cel: 29 (42%)

Cytopenie

- Neutropenia: 65 (94%); ≥ 3 st.: 60 (87%), utrzymująca się neutropenia ≥ 3 st.: 32 (46%), niedokrwistość: 51%,
- Trombocytopenia: 63 (91%); ≥ 3 st.: 45 (65%), utrzymująca się trombocytopenia ≥ 3 st.: 39 (57%)
- Niedokrwistość: 65 (94%); ≥ 3 st.: 35 (51%)

Uwagi

- brak

19.9.4.4 Ferment 2024Tabela 180. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ferment 2024*.

Ferment 2024 (badanie FENIX)			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, obserwacyjne, retrospektywne, rejestr DESCAR-T [NCT04328298]		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 11 szpitali (Francja)	Sponsor	bd., autorzy złożyli oświadczenie na temat potencjalnego konfliktu interesów
Okres obserwacji	mediana: 12,2 mies. (95% CI: 11,5; 12,3)		
Ramy czasowe rekrutacji	afereza od 01.04.2021 do 01.05.2022, podany wlew ide-cel		
Liczebność populacji	159		
Cel	ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku ide-cel w warunkach rzeczywistych		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	▪ Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 420 (zakres: 96-509) ▪ Czas od leukaferazy do wlewu ide-cel: mediana 62 dni (zakres: 50-131) ▪ Terapia pomostowa: 137 (86%) – IMiD: 45 (33%) – PI: 68 (50%) – Przeciwciało anti-CD38: 32 (23%) – Leki alkilujące: 62 (45%) – Chemioterapia lekami nie-alkilującymi: 27 (20%) – Radioterapia: 8 (6%) ▪ Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina/cyklofosamid: 156 (98%), bendamustyną: 3 (2%)		
Informacje dodatkowe	Leczenie pomostowe, w tym chemioterapię i/lub radioterapią, przeprowadzano według uznania lekarza. Wszyscy pacjenci (oprócz 3) przed wlewem ide-cel, otrzymali chemioterapię limfodeplecyjną z zastosowaniem cyklofosamidu (300 mg/m ²) i fludarabiny (30 mg/m ²) w dniach -5, -4 i -3 przed infuzją ide-cel. Trzech pacjentów otrzymało schemat oparty na bendamustynie. Leczenie CRS i NT, a także profilaktyka chorób zakaźnych były prowadzone zgodnie z lokalnymi wytycznymi.		

Ferment 2024 (badanie FENIX)

Populacja

Kryteria selekcji

- Badanie prowadzone na podstawie danych z rejestru DESCAR-T, uwzględniało wszystkich pacjentów z rrMM, u których wykonano aferezę w okresie od czerwca 2021 do listopada 2022 z zamiarem wytworzenia ide-cel w ramach programu wczesnego dostępu (*early access program*) w 11 ośrodkach we Francji. Protokół badania został zatwierdzony przez krajowe komisje etyczne, zgodnie z Deklaracją Helsińską i krajową agencją ochrony danych. Rejestr DESCAR-T jest zarejestrowany pod identyfikatorem *ClinicalTrials.gov* NCT04328298.
- Toksyczność hematologiczną oceniano wg CTCAE, a CRS i neurotoksyczność (NT) na podstawie kryteriów ASCTC. Odpowiedź oceniano zgodnie z kryteriami IMWG, według uznania badacza. Minimalna choroba resztkowa (MRD) była oceniana przy czułości $\geq 10^{-5}$ komórek jądrzastych. Wysokie ryzyko cytogenetyczne definiowano na podstawie obecności del (17p) i/lub t (4;14). Obecność EMD oceniał badacz.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Liczba wcześniej-szych linii terapii, mediana (zakres)	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=159	61 (34-82)	94 (59%)	0-1: 137 (94%) 2-4: 8 (6%)	4 (2-12)	27 (17%)	44 (42%)

Przepływ chorych

W badaniu tym, obejmującym 176 pacjentów, u których przeprowadzono aferezę, 17 pacjentów (10%) nie otrzymało infuzji ide-cel. Przyczyny:

- zgon przed podaniem leku (6 pacjentów),
- znaczące pogorszenie stanu klinicznego po aferezie (3 pacjentów),
- niepowodzenie w procesie produkcji leku (5 pacjentów),
- odmowa wlewu przez pacjenta (2 pacjentów),
- decyzja lekarza o niepodawaniu leku (1 pacjent).

Otrzymanie ide-cel: N=159 (90%)

terapia pomostowa przed wlewem ide-cel: N=137 (86%)

Wynik oceny w momencie ostatniej obserwacji:

- utrzymująca się odpowiedź: N=82 (52%)
- PD: N=69 (43%), w tym 28 (18%) zgonów
- Zgon bez PD: N=8 (5%)

Wyniki

Analiza skuteczności, N=159

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
Najlepsza odpowiedź w miesiącach 1-6		
- sCR: 7 (4%) - CR: 68 (43%) - VGPR: 41 (26%) - PR: 24 (15%) - PD: 69 (43%), spośród nich 59 (86%) otrzymało kolejną terapię przeciwszpikową	mediana 12,5 mies. (95% CI: 8,8; 16,3)	mediana 20,8 mies. (95% CI: 19,4; NO); 12-mies. OS: 73,3% (95% CI: 65,5; 81,9); śmiertelność na końcu FU: 36 (23%); zgony bez PD: 8 (5%)

Analiza bezpieczeństwa, N=159

Wczesna toksyczność (dni 1-10)

- CRS: 143 (90%)
- CRS w ciągu 2 pierwszych dni: 132 (83%)
- CRS st. ≥ 3 : 3 (2%)
- Czas pomiędzy reiniekcją a CRS, mediana [dni]: 0 [IQR: 0-1] (zakres: 0-16)
- Neurotoksyczność: 20 (13%)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Ferment 2024 (badanie FENIX)

- Neurotoksyczność st. ≥ 3 : 6 (4%)
- Czas pomiędzy reiniekcją a neurotoksycznością, mediana [dni]: 1,4 [IQR: 1-4] (zakres: 0-7)
- Użycie tocilizumabu: 97 (61%)
- Użycie kortykosteroidów: 37 (23%)
- **Zakażenia** w ciągu pierwszych 6 mies.: 54 (34%)
- Zakażenia st. ≥ 3 : 42 (26%)
- Toksyczność hematologiczna
- Niedokrwistość st. ≥ 3 :
 - M1 (N = 158): 21 (13%)
 - M3 (N = 154): 11 (7%)
 - M6 (N = 151): 6 (4%)
 - M12 (N = 119): 1 (1%)
 - M18 (N = 56): 0 (0%)
- Trombocytopenia st. ≥ 3 :
 - M1 (N = 158): 56 (35%)
 - M3 (N = 154): 32 (21%)
 - M6 (N = 151): 16 (11%)
 - M12 (N = 119): 6 (5%)
 - M18 (N = 56): 5 (9%)
- Neutropenia st. ≥ 3 :
 - M1 (N = 158): 93 (59%)
 - M3 (N = 154): 38 (25%)
 - M6 (N = 151): 13 (9%)
 - M12 (N = 119): 8 (7%)
 - M18 (N = 56): 3 (5%)
- Czynniki wzrostu/transfuzja
- Transfuzja koncentratów krwinek czerwonych: 37 (23%)
- Transfuzja koncentratów płytek krwi: 40 (25%)
- Wstrzyknięcie rekombinowanej erytropoetyny: 33 (21%)
- Wstrzyknięcie czynnika stymulującego kolonie granulocytów: 89 (56%)

Uwagi

- brak

19.9.4.5 Ferreri 2023Tabela 181. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Ferreri 2023.

Ferreri 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne, obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	mediana: 6,0 mies.		
Ramy czasowe rekrutacji	afereza od 06.2021 do 11.2022, podany wlew ide-cel		
Liczebność populacji	153		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Ferrerri 2023

Cel	ocena skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię BCMA, jednak w niniejszej analizie wykorzystano jedynie wyniki u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali terapii BCMA (wcześniejsze leczenie BCMA stanowiło kryterium wykluczające populację w niniejszym raporcie)					
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, DOR, PFS, OS)					
Interwencja i komparatory						
Dawkowanie	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 406,7 (zakres: 253,4-456,4), średnia 399,3 (SD: 43,3) $< 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 64 (42,1%) $\geq 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 88 (57,9%) - Terapia pomostowa: 113 (74%)					
Informacje dodatkowe	Po leukaferizie nie było żadnych ograniczeń dotyczących stosowania terapii pomostowej lub radioterapii. Chemioterapia limfodeplecyjna była podawana od -5 do -3 dnia z cyklofosfamidem 300 mg/m^2 i fludarabiną w dawce dostosowanej do nerek zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Profilaktyka chorób zakaźnych, stosowanie czynników wzrostu i leczenie CRS i ICANS były prowadzone zgodnie z wytycznymi danej instytucji.					
Populacja						
Kryteria selekcji	- Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne w populacji pacjentów z rrMM, u których zaplanowano komercyjne leczenie produktem ide-cel w jednym z 11 amerykańskich ośrodków medycznych. Każdy ośrodek uzyskał niezależną instytucjonalną zgodę komisji etycznej i podpisano świadomą zgodę zgodnie z wymogami instytucjonalnymi. Dane zostały zebrane dla wszystkich pacjentów, którzy przeszli leukaferizę z zamiarem wytworzenia ide-cel w okresie od 1 kwietnia 2021 r. do 1 maja 2022 r. Natomiast do badania włączono dane od pacjentów, którzy otrzymali infuzję ide-cel i mieli ≥ 30-dniową ocenę odpowiedzi ukończoną do daty odcięcia danych. Pacjenci, którzy zmarli po wlewie ide-cel, ale przed oceną odpowiedzi, zostali uwzględnieni w analizach bezpieczeństwa i przeżycia, ale nie w analizie odpowiedzi. - Zespół uwalniania cytokin (CRS) i zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej (ASTCT). Toksyczności hematologiczne zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami terminologii <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE). - Każda instytucja sklasyfikowała odpowiedź na terapię zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG, ang. <i>International Myeloma Working Group</i>); jednak testy potwierdzające i obrazowanie w celu potwierdzenia CR u pacjentów z chorobą pozaszpikową nie były wymagane ze względu na retrospektywny projekt badania.					
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=153	63 (36-83)	89 (58%)	0-1: 123 (83%) 2-4: 25 (17%)	I: 28 (24%) II: 57 (48%) III: 33 (28%)	85 (56%)	42 (31%)
Kohorta nieleczona wcześniej BCMA						
Leukaferiza przed zaplanowaną terapią CAR-T ide-cel: N=183						
Przeptyw chorych	- nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=14 - progresja choroby/zgon przed wlewem: n=9 - niepowodzenie produkcji: n=5 - oczekiwanie na wlew w momencie odcięcia danych: N=4					
	Otrzymanie wlewu ide-cel; N=165					

Ferreri 2023

- pacjent żyje, ale okres obserwacji jest za krótki na ocenę odpowiedzi po 30 dniach w momencie odjęcia danych: N=12

Otrzymanie wlewu ide-cel i możliwość oceny: N=153

- możliwość oceny odpowiedzi przynajmniej po 30 dniach od wlewu: N=144
- zgon przed pierwszą oceną odpowiedzi: N=4
- brak możliwości oceny odpowiedzi wg kryteriów IMWG: N=5

Wyniki**Analiza skuteczności, N=153**

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
Najlepsza odpowiedź [N=144]:		
▪ ORR: 88% ▪ ≥CR: 48% ▪ VGPR: 22% ▪ PR: 17%	Mediana 9,0 mies.	Mediana NO; 3-mies. OS: 96%, 6-mies. OS: 89%,
DOR, mediana: 9,6 mies.		

Analiza bezpieczeństwa, N=153

- CRS [N=153]: 132 (86%); st. 1: 99 (65%); st. 2: 28 (18%), st. 3: 2 (1,3%), st. 4: 1 (0,7%), st. 5: 2 (1,3%), st. ≥3: 5 (3,3%)
- ICANS [N=144]: 31 (22%); st. 1: 14 (9,7%), st. 2: 7 (4,9%), st. 3: 6 (4,2%), st. 4: 4 (2,8%), st. 5: 0 (0%), st. ≥3: 10 (6,9%)

Hematologiczna toksyczność w ciągu 30 dni po wlewie ide-cel [N=152]

- Neutropenia: 141 (93%), st. ≥3: 118 (78%)
- Niedokrwistość: 152 (100%), st. ≥3: 52 (35%)
- Trombocytopenia: 144 (95%), st. ≥3: 87 (57%)

Leczenie cytopenii:

- G-CSF: 115 (77%)
- Mimetyk TPO: 17 (12%)
- Boost komórek macierzystych: 7 (4,7%)
- Zakażenia: 34 (39%)
- Użycie tocilizumabu: 108 (73%)
- Użycie glikokortykoidów: 44 (29%)
- Użycie anakinry: 7 (4,6%)

Uwagi

- brak

19.9.4.6 Fischer 2024Tabela 182. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Fischer 2024*.

Fischer 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne, obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 ośrodek (Niemcy)	Sponsor	Finansowanie w ramach Open Access umożliwiające i zorganizowane przez Projekt DEAL

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Fischer 2024

Okres obserwacji	mediana: 178 dni (~5,8 mies.)			
Ramy czasowe rekrutacji	bd.			
Liczebność populacji	27			
Cel	ocena dynamiki komórkowej po terapii komórkami CAR-T, wykonano również ocenę odpowiedzi na leczenie			
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, ocena skuteczności (ocena odpowiedzi)			
Interwencja i komparatory				
Dawkowanie	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej			
Informacje dodatkowe	Protokół leczenia obejmował chemioterapię limfodeplecyjną: cyklofosfamidem i fludarabiną zgodnie z protokołem badania KarMMA.			
Populacja				
Kryteria selekcji	- Badanie przeprowadzono u pacjentów z rrMM, którzy przeszli leczenie komercyjnym lekiem CAR-T ide-cel. Byli to chorzy po trzech liniach terapii, w tym inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem anti-CD38. - Leczenie przeprowadzono w szpitalu uniwersyteckim w Lipsku w Niemczech, w warunkach szpitalnych. Protokół leczenia obejmował chemioterapię limfodeplecyjną: cyklofosfamidem i fludarabiną zgodnie z protokołem badania KarMMA. Badanie i pobieranie próbek zostały zatwierdzone przez lokalną komisję etyczną i przeprowadzono je zgodnie z Deklaracją Helsińską. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę. - Próbki krwi obwodowej (PB) pobrano: w dniu leukaferezy, w dniu infuzji komórek CAR-T (dzień 0) oraz w dniach 7, 14, 30 i 100 po leczeniu. Reakcje pacjentów monitorowano w naszej klinice ambulatoryjnej i oceniano na podstawie zaleceń IMWG.			
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (zakres)
N=27	65 (IQR: 3,75) w podgr. non-PD i 58 (IQR: 9,5) w podgr. PD	16 (59%)	0-1: 24 (88,9%) 2-4: 3 (11,1%)	7 (3-13)
Przeptyw chorych	Włączono N=27 pacjentów.			
Wyniki				
Analiza skuteczności, N=27				
Odpowiedź na leczenie				
- CR: 10/27 (37%) - VGPR/PR: 6/27 (22%) ≥PR, nie-PD: 16/27 (59%) - PD: 11/27 (41%)				
Analiza bezpieczeństwa, N=27				
- CRS st. 1-2, z koniecznością użycia tocilizumabu: 7 (25,9%) - brak CRS: 5 (18,5%) - CRS bez użycia tocilizumabu: 15 (55,5%) - Neurotoksyczność: 0				
Uwagi				
brak				

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

19.9.4.7 Frenking 2024

Tabela 183. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Frenking 2024*.

Frenking 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne, obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 2 ośrodki w Niemczech i 1 ośrodek w USA	Sponsor	Bad. finansowane przez IMS i fundację Paula and Rodger Riney Foundation, oraz z grantów naukowych
Okres obserwacji	mediana: 9,6 mies. (95% CI: 7,9; 11,6)		
Ramy czasowe rekrutacji	do 05.2023; DCO 25.09.2023		
Liczebność populacji	129		
Cel	ocena wskaźnika EASIX jako markera ryzyka poważnych powikłań i działań niepożądanych po terapii komórkami CAR-T z zastosowaniem ide-cel		
Punkty końcowe	ocena bezpieczeństwa (obliczano wskaźnik EASIX- wskaźnik aktywacji i stresu śródbłonna, jako marker wystąpienia ciężkiego późnego ICATH i ICANS), ocena skuteczności (ocena odpowiedzi, PFS, OS)		
ICATH – hematotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (<i>immune effector cell-associated hematotoxicity</i>); ICANS – zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)			
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Terapia pomostowa: 111 (86%) - Lek immunomodulujący: 50 (39%) - Inhibitor proteasomu: 71 (55%) - Przeciwciało anti-CD38: 36 (28%) - Klasyczny lek cytotoksyczny: 61 (47%) - Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina/cyklofosfamid: 125 (97%), bendamustyna: 4 (3%) - Czas od początkowej diagnozy do terapii CAR-T: mediana 6,2 lat (zakres: 0,6-17,6)		
Informacje dodatkowe	Pacjenci otrzymali przed wlewem ide-cel chemioterapię limfodeplecyjną: fludarabiną/cyklofosfamidem (n=125) lub bendamustyną (n=4).		
Populacja			
Kryteria selekcji	- Wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne objęło łącznie 129 pacjentów z rrMM. Do maja 2023 r. 63 pacjentów otrzymywało ide-cel w Szpitalu Uniwersyteckim w Heidelbergu (n=30) lub Szpitalu Uniwersyteckim w Würzburgu (n=33) (kohorta niemiecka) oraz 66 pacjentów w Dana-Farber Cancer Institute (kohorta amerykańska). Data odcięcia danych to 25 września 2023 r. - Wszyscy pacjenci, dla których dostępne były dane, zostali włączeni do dalszej analizy. Pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię limfodeplecyjną: fludarabiną/cyklofosfamidem (n=125) lub bendamustyną (n=4). Dane kliniczne zostały wyodrębnione z elektronicznych kart pacjentów (o ile były dostępne). Okres obserwacji powikłań po CAR-T między dniem 0 a dniem 30 określano jako wczesny okres po CAR-T, a okres między dniem 31 a 90 określano jako późny okres po CAR-T. W analizie cytopenii po CAR-T uwzględniono wszystkich pacjentów z powtarzającymi się pomiarami morfologii krwi (≥2 punkty czasowe), niezależnie od przyczyny cytopenii. Brakujące dane dotyczące powikłań wynikały z niepełnego okresu obserwacji, zewnętrznej obserwacji z ograniczonym dostępem do danych lub utraty możliwości obserwacji.		

Frenking 2024

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=129	64 (34-83)	87 (67%)	0-1: 111 (96%) 2-4: 5 (4%)	I: 24 (23%) II: 75 (71%) III: 6 (6%)	48 (38%)	49 (40%)

Przebieg choroby Włączono N=129 pacjentów.
Otrzymanie ide-cel do maja 2023: N=63 z kohorty niemieckiej i N=66 z kohorty USA

Wyniki

Analiza skuteczności, N=129

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
Najlepsza odpowiedź:		
▪ ≥PR: 101 (78%)		
▪ ≥VGPR: 69 (53%)		
▪ PR: 32 (25%)		
▪ VGPR: 22 (17%)	mediana 8,6 mies.	mediana NO
▪ CR/sCR: 47 (36%)	(95% CI: 6,7; 11,9)	
▪ Czas do pierwszej odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]: 0,9 (0,1-3,8)		
▪ Czas do najlepszej odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]: 1,0 (0,2-15,7)		

Analiza bezpieczeństwa, N=129

- **CRS:** 109 (84%); st. 1: 67 (52%), st. 2: 41 (32%), st. 3: 1 (1%)
 - Brak CRS: 20 (16%)
 - **ICANS:** 11 (9%); st. 1: 4 (3%), st. 2: 3 (2%), st. 3: 3 (2%), st. 4: 1 (1%)
 - Brak ICANS: 118 (91%)
 - Użycie tocilizumabu: 66 (51%)
 - Użycie deksametazonu: 57 (44%)
 - **Późny ICAHT:** 64 (60%); st. 1: 22 (21%), st. 2: 20 (19%), st. 3: 16 (15%), st. 4: 6 (6%), poważny (st. ≥3): 22 (21%)
 - Brak ICAHT: 43 (40%)
 - Fenotyp odtwarzania neutrofili: szybki: 52 (49%), przerywany: 47 (44%), aplastyczny: 8 (7%)
 - Transfuzja RBC: ≤30 dnia: 30 (31%), n=96; >30 dnia: 7 (8%), n=92;
 - Transfuzja płytek krwi: ≤30 dnia: 16 (17%), n=96; >30 dnia: 8 (9%), n=92
 - G-CSF: ≤30 dnia: 47 (49%), n=96; >30 dnia: 21 (23%), n=92; jako profilaktyka: 52 (40%)
 - Agonista TPO (receptor poetyny): ≤30 dnia: 6 (5%); >30 dnia: 5 (4%), n=122; Autologiczny SC boost: 2 (2%)
 - **Poważne infekcje o późnym rozwoju:** 15 (13%); brak: 101 (87%)
 - Podanie IVIG: 34 (26%)
 - **Parkinsonizm związany z CAR-T:** 1 (1%)
- Przyczyna zgonu:
- Zależna od MM: 23 (77%); związana z PD MM: 19 (63%), związany z terapią: 4 (13%)
 - Niezależna od MM: 0 (0%)
 - Niemożliwa do przypisania: 1 (3%)
 - Nieznana: 6 (20%)
 - Śmiertelność niezwiązana z nawrotem: 3 (10%) [w wyniku poważnego zakażenia]; inne: 25 (83%). Nieznany: 2 (7%)
 - **Niedokrwiłość:** 113/128 (88%); st. 1-2: 107/128 (84%), st. 3-4: 6/128 (5%)
 - Dni 0-30: 129/129 (100%); st. 1-2: 76/129 (59%), st. 3-4: 53/129 (41%)
 - Dni 31-90: 102/109 (94%); st. 1-2: 87/109 (80%). St. 3-4: 15/109 (14%)
 - **Neutropenia:** 35/126 (28%); st. 1-2: 28/126 (22%), st. 3-4: 7/126 (6%)
 - Dni 0-30: 120/128 (94%); st. 1-2: 20/128 (16%), st. 3-4: 100/128 (78%)
 - Dni 31-90: 76/107 (71%); st. 1-2: 34/107 (32%), st. 3-4: 42/107 (39%)
 - **Trombocytopenia:** 55/129 (43%); st. 1-2: 47/129 (36%), st. 3-4: 8/129 (6%)
 - Dni 0-30: 126/129 (98%), st. 1-2: 61/129 (47%), st. 3-4: 65/129 (50%)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Frenking 2024

- Dni 31-90: 83/109 (76%), st. 1-2: 46/109 (42%), st. 3-4: 37/109 (34%)

Uwagi

- brak

19.9.4.8 Gagelmann 2024Tabela 184. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Gagelmann 2024*.

Gagelmann 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne, obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 8]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 3 ośrodki w USA i 7 w Europie	Sponsor	Częściowo z grantu naukowego oraz współfinansowane przez Unię Europejską i Hiszpańskie Towarzystwo Walki z Rakiem (AECC)
Okres obserwacji	mediana: 10,7 mies. (95% CI: 8,5; 13) dla całej włączonej kohorty		
Ramy czasowe rekrutacji	bd.		
Liczebność populacji	171		
Cel	Opis i analiza dużej, zróżnicowaną kohorty pacjentów leczonych komercyjnie lub w warunkach akademickich terapią CAR-T skierowaną przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA) w Ameryce Północnej i Europie. Celem była identyfikacja potencjalnych różnic między regionami i czynników ryzyka wczesnego niepowodzenia leczenia, aby wskazać pacjentów, którzy mogliby odnieść największe korzyści ze stosowania terapii CAR-T		
Punkty końcowe	ocena bezpieczeństwa, ocena skuteczności (PFS, OS, ocena odpowiedzi – nie uwzględniona w raporcie ze względu na brak prezentacji w publikacji wyników liczbowych dla ide-cel; przedstawiono jedynie krzywe Kaplana-Meiera dla oceny punktów typu czas do zdarzenia oraz wykresy słupkowe dla danych katerycznych)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	▪ Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel ▪ Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej ▪ Czas od diagnozy rrMM do wlewu ide-cel: mediana 5,7 lat (zakres: 0,2-27,5) ▪ Czas od aferezy do wlewu ide-cel: mediana 49 dni (zakres: 28-165)		
Informacje dodatkowe	Produkty CAR-T podawane komercyjnie oraz w warunkach akademickich. Chemioterapia limfodeplecyjna z zastosowaniem fludarabiny i cyklofosfamidu była podawana zgodnie z wcześniej ustalonymi zaleceniami producentów lub jak opisano wcześniej dla akademickich produktów CAR-T.		
Populacja			
Kryteria selekcji	▪ Produkty CAR-T podawane komercyjnie (ide-cel i cilta-cel) oraz w warunkach akademickich (<i>point-of-care</i>, w dwóch ośrodkach, w Hiszpanii i Izraelu).		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Gagelmann 2024

- Metadane kliniczne zostały wyodrębnione z dokumentacji medycznej i baz danych. Odcięcia ferrytyny zostały określone zgodnie z wcześniejszym opisem (200 µg/l dla kobiet i 300 µg/l dla mężczyzn do 65. roku życia oraz 650 dla kobiet i mężczyzn powyżej 65. roku życia). Choroba pozaszpikowa (EMD) została zdefiniowana jako czysta manifestacja narządowa, a pacjenci z uszkodzeniami paraszkieletowymi zostali wykluczeni z tej definicji.
- Żaden z pacjentów z kohorty nie otrzymał drugiej infuzji komórek CAR-T, z wyjątkiem pacjentów w Hiszpanii, którzy otrzymali leczenie w sposób frakcjonowany. Użycie niezgodne ze specyfikacją było dozwolone, aby odzwierciedlić rzeczywiste zastosowania. Każdy ośrodek uzyskał świadomą zgodę zgodnie z lokalnymi wymogami. Badanie jest zgodne z Deklaracją Helsińską. Badania na ludziach przeprowadzono po zatwierdzeniu przez lokalny Komitet ds. Badań na Ludziach i zgodnie z zapewnieniem złożonym i zatwierdzonym przez Departament Zdrowia i Opieki Społecznej.
- Rozkład cech pacjentów i leczenia został zbadany w całej kohorcie i porównany między regionami (Europa vs USA) i produktem (ide-cel vs cilta-cel vs academic), według stopnia CRS i ICANS oraz odpowiedzi przy użyciu testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera dla zmiennych kategorycznych lub testów sumy rang Kruskala-Wallisa/Wilcozona dla zmiennych ciągłych. Test Fishera został użyty w przypadkach rozmiaru komórki <5. W przypadku porównań dwóch grup zastosowano test sumy rang Wilcozona. Przeprowadzono analizy korelacji między zmiennymi ciągłymi i wieloczynnikową regresją logistyczną, aby zbadać potencjalne interakcje a priori wybranych cech pacjentów.
- Odpowiedź na leczenie zdef. wg kryteriów IMWG. Aby uniknąć arbitralnego błędu doboru, do zdefiniowania wczesnego niepowodzenia leczenia (nawrót/progresja do momentu osiągnięcia mediany kohorty) wykorzystano medianę czasu do nawrotu. Nawrót/progresję zdefiniowano jak opisano wcześniej, 7 ze śmiercią bez nawrotu jako zdarzeniem konkurującym. Przeżycie bez progresji zdefiniowano jako wystąpienie nawrotu/progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny. Całkowite przeżycie zdefiniowano jako zgon z dowolnej przyczyny. Śmiertelność bez nawrotu (NRM) zdefiniowano jako zgon z dowolnej przyczyny w ciągu pierwszych 90 dni lub później w przypadku braku nawrotu lub progresji, a nawrót jako zdarzenie konkurujące.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=171	63 (39-81)	92 (54%)	0-1: 145 (85%) 2-4: 24 (14%)	I: 21 (14%) II: 79 (52%) III: 52 (34%)	82 (48%)	147 (86%)
Przeptyw chorych	Włączono 269 pacjentów z rrMM, którym podano wlew komórek CAR-T, n=136 w kohorcie z Europy i n=133 w kohorcie z USA. N=171 otrzymało wlew ide-cel; N=38 wlew cilta-cel, N=60 wlew komórek CAR-T wyprodukowanych w naukowych ośrodkach akademickich.					

Wyniki

Analiza skuteczności, N=171

- W publikacji nie przedstawiono oddzielnie liczbowych wyników oceny skuteczności dla ide-cel.

Analiza bezpieczeństwa, N=171

- CRS:** st. 1: 83 (49%), st. 2: 51 (30%), st. 3: 4 (2%), st. 4: 2 (1%)
- Brak CRS: 31 (18%)
- Czas do wyst. CRS [dni]: mediana 1 (zakres: 0-12) (95% CI: 1; 2)
- ICANS:** st. 1: 27 (16%), st. 2: 6 (4%), st. 3: 3 (2%), st. 4: 1 (<1%)
- Brak ICANS: 134 (78%)
- Czas do wyst. ICANS [dni]: mediana 2 (zakres: 0-52) (95% CI: 1; 7)

Uwagi

- W badaniu wykonano szeroką analizę OS i PFS, jednak nie przedstawiono wyników liczbowych w oddzielnie dla ide-cel (jedynie dostępne są w załączniku wykresy krzywych Kaplana-Meiera). Podobnie w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie – wyniki dla ide-cel zaprezentowano na wykresie słupkowym bez wartości liczbowych.

19.9.4.9 Gong 2024

Tabela 185. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Gong 2024.

Gong 2024 (FAERS)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne, na podstawie bazy danych FAERS		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	bd.		
Ramy czasowe rekrutacji	pierwszy kwartał 2019 do drugi kwartał 2023		
Liczebność populacji	584 ide-cel i 723 teklistamab		
Cel	zidentyfikowano zgłoszenia dotyczące działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków ide-cel, cilta-cel i teklistamabu w okresie od pierwszego kwartału 2019 r. do drugiego kwartału 2023 r.		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	- Nie podano szczegółowych informacji na temat interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej - Badanie skupia się na analizie zgłoszeń działań niepożądanych (AE) związanych z ide-cel, cilta-cel i teklistamabem, pochodzących z bazy danych FAERS		
Informacje dodatkowe	—		
Populacja			
Kryteria selekcji	- Baza danych Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych (FAERS) Agencji ds. Żywności i Leków USA (<i>Food and Drug Administration</i>, FDA) zawiera zgłoszenia zdarzeń niepożądanych, błędów w leczeniu i skarg dotyczących jakości produktu, które zostały przesłane do FDA. Pracownicy ochrony zdrowia oraz pacjenci mogą dobrowolnie zgłaszać zdarzenia do bazy danych, natomiast producenci leków są zobowiązani do obowiązkowego raportowania odnotowanych przypadków AEs. - W badaniu przeanalizowano najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane oraz zgony nie związane z nawrotem choroby (NRM, z ang. <i>non-relapse mortality</i>) dla zatwierdzonych przez FDA immunoterapii ukierunkowanej na BCMA w terapii MM. - W badaniu zidentyfikowano zgłoszenia działań niepożądanych związanych z ide-cel, cilta-cel (lek nie stanowiący komparatora w niniejszym raporcie – nie przedstawiono więc dla niego wyników) i teklistamabem, od pierwszego kwartału 2019 r. do drugiego kwartału 2023 r. - Oszacowano iloraz szans zgłoszonych zdarzeń (ROR, z ang. <i>reporting odds ratio</i>) zdefiniowany jako prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na konkretny lek podzielone przez prawdopodobieństwo wystąpienia tej reakcji na wszystkie inne leki. Śmiertelność bez nawrotu (NMR) obliczono, wykluczając progresję choroby z przypadków śmiertelnych. Współczynnik szans (OR) dla śmiertelności zdefiniowano jako prawdopodobieństwo zgłoszeń zgonów na dany lek podzielone przez prawdopodobieństwo zgłoszeń zgonów na inne leki. - Zbadano również zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: CRS, ICANS, neurotoksyczność nie-ICANS i zakażenia.		
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	
ide-cel, N=477	66 (58,5-71)	359 (61,5%)	

Gong 2024 (FAERS)

Teklistamab, N=723

65 (57-72)

494 (68,3%)

Przeptyw chorych

Po wykluczeniu przypadków stosowania więcej niż jednego leku, zidentyfikowano łącznie 1803 indywidualne przypadki z 4423 działaniami niepożądanymi:

- ide-cel: N=584 pacjentów
- teklistamab: N=723

Wyniki

Analiza skuteczności – brak oceny skuteczności

Analiza bezpieczeństwa, ide-cel: N=584; teklistamab: N= 723

	ide-cel	teklistamab
Liczba pacjentów	584	723
Liczba zgłoszonych AEs	2132	1363
Zgon	68 (11,6%)	159 (22,1%)
Zagrożenie życia*	43 (7,4%)	81 (11,3%)
Hospitalizacja	208 (35,6%)	385 (53,5%)
CRS	344 (16,1%)	130 (9,5%)
ICANS	80 (3,8%)	34 (2,5%)
Neurotoksyczność nie-ICANS	215 (10,1%)	52 (3,8%)
Zapalenie płuc	4 (0,2%)	63 (4,6%)
Sepsa	15 (0,7%)	46 (3,4%)
Zakażenie COVID-19	4 (0,2%)	69 (5,0%)
Zakażenie	4 (0,2%)	19 (1,4%)
ROR dla CRS	1,8 (95% CI: 1,5; 2,16)	0,63 (95% CI: 0,51; 0,78)
ROR dla ICANS	1,38 (95% CI: 0,99; 1,93)	0,69 (95% CI: 0,47; 1,02)
ROR dla non-ICANS neurotoksyczności	2,19 (95% CI: 1,73; 2,77)	0,4 (95% CI: 0,3; 0,54)
ROR dla non-ICANS zakażeń	0,13 (95% CI: 0,1; 0,17)	4,38 (95% CI: 3,61; 5,31)
OR dla NMR	0,53 (95% CI: 0,4; 0,71)	1,72 (95% CI: 1,35; 2,2)

* Zdarzenie zagrażające życiu definiuje się jako jakiekolwiek niepożądane działanie leku, które, zdaniem osoby zgłaszającej, naraża pacjenta na bezpośrednie ryzyko śmierci z powodu niepożądanego działania leku w momencie jego wystąpienia, tj. nie obejmuje to niepożądanego działania leku, które, gdyby wystąpiło w poważniejszej formie, mogłoby spowodować śmierć.

ROR – iloraz szans zgłoszonych zdarzeń (*Reporting Odds Ratio*) zdefiniowano jako prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na konkretny lek podzielone przez prawdopodobieństwo wystąpienia tej reakcji na wszystkie inne leki.

NMR – Śmiertelność bez nawrotu choroby (*non-relapse mortality*) obliczono, wykluczając progresję choroby z przypadków śmiertelnych.

OR – iloraz szans dla śmiertelności zdefiniowano jako prawdopodobieństwo zgłoszeń śmiertelnych na dany lek podzielone przez prawdopodobieństwo zgłoszeń śmiertelnych na inne leki.

Uwagi

- brak

19.9.4.10Hansen 2023

Tabela 186. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hansen 2023.

Hansen 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA z the Myeloma CAR T Consortium	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	mediana: 6,1 mies. (zakres: 0,0-13,1) od wlewu ide-cel, 8,0 mies. (zakres: 1,7-14,3) od leukaferazy		
Ramy czasowe rekrutacji	afereza od 01.04.2021 do 28.02.2022, i podany wlew ide-cel		
Liczebność populacji	159		
Cel	ocena skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel stosowanego w ramach standardowej opieki RWE zgodnie z FDA		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, DOR, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	- Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 407,0 (zakres: 154,1-456,4) $< 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 64 (41%) $\geq 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 91 (59%) - Terapia pomostowa: 123 (77%); - Odpowiedź na terapię pomostową: $\geq$PR: 13 (11%) - StD/PD: 101 (82%) - Nieznana: 9 (7%)		
Informacje dodatkowe	Po leukaferazie pacjenci mogli otrzymać chemioterapię pomostową i/lub radioterapię według uznania lekarza prowadzącego. Cyklofosfamid 300 mg/m ² i fludarabina były stosowane raz dziennie w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej w dniach -5,-4 i -3 przed wlewem CAR-T. Dawka fludarabiny była dostosowywana na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z protokołami obowiązującymi w danej placówce. Leczenie CRS i NT było zgodne z wytycznymi placówki, podobnie jak profilaktyka chorób zakaźnych i stosowanie czynników wzrostu.		
Populacja			
Kryteria selekcji	- Włączono wszystkich pacjentów z rMM, którzy otrzymali ≥ 4 wcześniejsze linie terapii i przeszli leukaferazę od 1 kwietnia 2021 r. do 28 lutego 2022 r. z zamiarem komercyjnego wytworzenia ide-cel. Jeśli produkt CAR-T nie spełniał kryteriów produktu ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu. - Toksyczność hematologiczna była oceniana na podstawie CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), natomiast CRS i NT były oceniane na podstawie kryteriów ASTCT (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>). Odpowiedź była oceniana na podstawie kryteriów IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka), według uznania badacza, ale ze względu na retrospektywny charakter naszego badania nie było wymagane spełnienie wszystkich kryteriów IMWG. Badania potwierdzające i obrazowanie w celu potwierdzenia CR w przypadku choroby pozaszpikowej nie były obowiązkowe. - Pacjenci, którzy zmarli z powodu toksyczności lub mieli brakujące dane przy wystarczającym okresie obserwacji, są włączani do oceny odpowiedzi i uważani za nieodpowiadających na leczenie. MRD określono metodą clonoSEQ lub cytometrii przepływowej przy czułości co najmniej 10^{-5} komórek		

Hansen 2023

jądrzastych. Cytogenetyka wysokiego ryzyka została zdefiniowana przez obecność del (17p), t(4;14) i t(14;16) w dowolnym punkcie czasowym przed infuzją komórek CAR T.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=159	64 (36-83)	91 (57%)	0-1: 127 (81%) 2-4: 29 (19%)	I: 22 (17%) II: 71 (55%) III: 35 (27%)	76 (48%)	49 (35%)

Leukaferaza przed zaplanowaną terapią CAR-T ide-cel: N=196

▪ nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=17

– progresja choroby/zon przed wlewem: n=12

– niepowodzenie produkcji: n=5

Przepływ chorych

▪ oczekiwanie na wlew w momencie odcięcia danych: N=20

Otrzymanie wlewu ide-cel; N=159

▪ ide-cel w ramach standardowego leczenia: N=158

▪ ide-cel w ramach rozszerzonego programu wczesnego dostępu: N=1

Obserwacja bez zgonu w okresie 3 miesięcy po wlewie ide-cel przed datą odcięcia danych: 115/129 (89%)

Wyniki

Analiza skuteczności, N=159

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
Najlepsza odpowiedź:		
▪ ORR: 84%		
▪ sCR lub CR: 67 (42%)		
▪ CR i ujemny status MRD: 48 (72%)		
▪ VGPR: 32 (20%)		
▪ PR: 35 (22%)		
▪ StD/minR: 14 (9%)	Mediana 8,5 mies. (95% CI: 6,5;	Mediana 12,5 mies. (95% CI:
▪ PD: 5 (3%)	NO)	11,3; NO)
▪ Zgon lub PD przed 30 d: 4 (3%)		
▪ Czas do wyst. odpowiedzi, mediana (IQR) [mies.]: 1 (1-3)		
▪ DOR, mediana (95% CI) [mies.]: 8,6 (6,6; NO)		
▪ Ujemny status MRD (10^5): 79/82 (96%) [w pop. możliwej do oceny]		
▪ Ujemny status MRD (10^5): 79 (50%) [w pop. ogólnej]		

Analiza bezpieczeństwa, N=159

- CRS: 82%, st. ≥ 2 : 20%, st. ≥ 3 : 3%
- Czas do max nasilenia, mediana (zakres) [IQR] [dni]: 1 (0-14) [1-2]
- Neurotoksyczność: 18%, st. ≥ 2 : 11%, st. ≥ 3 : 6%
- Czas do max nasilenia, mediana (zakres) [IQR] [dni]: 3 (0-15) [1-4]
- Długość hospitalizacji, mediana (zakres) [IQR] [dni]: 9 (5-69) [8-14]
- Pobyt na OIOM: 13 (8%)
- Użycie tocilizumabu: 113 (71%)
- Użycie kortykosteroidów: 42 (26%)
- Użycie anakinry: 8 (5%)

Toksyczność hematologiczna:

- Neutropenia: 145 (97%), 1 st.: 31 (29%), 2 st.: 64 (55%), ≥ 3 st.: 122 (88%)
- Niedokrwistość: 144 (95%), 1 st.: 72 (60%), 2 st.: 113 (82%), ≥ 3 st.: 60 (51%)
- Trombocytopenia: 145 (95%), 1 st.: 85 (69%), 2 st.: 51 (46%), ≥ 3 st.: 90 (68%)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Hansen 2023

▪ Poważna toksyczność hematologiczna w 30 dniu lub później:

- Neutropenia ≥ 3 st.: 70 (60%)
- Niedokrwistość ≥ 3 st.: 42 (38%)
- Thrombocytopenia ≥ 3 st.: 70 (59%)

Leczenie cytopenii:

- G-CSF: 116 (74%)
- Agonista TPO: 23 (15%)
- Boost komórek macierzystych: 8 (5%)
- Zgon: PD MM: 20 (71%), z przyczyn nie związanych z nawrotem: 8 (5%) – toksyczność: 3 (11%), COVID-19: 3 (11%), limfocytycytoza hemofagocytarna: 1 (4%), kardiomiopatia: 2 (7%), nieznaną: 2

Uwagi

- brak

19.9.4.11 Hashmi 2024

Tabela 187. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hashmi 2024.

Hashmi 2024

Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA z US Myeloma Immunotherapy Consortium	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	mediana: 9,9 mies.		
Ramy czasowe rekrutacji	wlew ide-cel od 01.04.2021 do 01.05.2022		
Liczebność populacji	211		
Cel	ocena czynników związanych z wczesną progresją (progresja lub zgon z powodu szpiczaka ≤3 miesiące po wlewie komórek CAR-T) u pacjentów leczonych standardową terapią ide-cel		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	▪ Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel ▪ Terapie pomostowa: 162 (77%)		
Informacje dodatkowe	Po leukaferzezie pacjenci byli obserwowani lub otrzymywali leczenie pomostowe chemioterapią lub radioterapią według uznania lekarza prowadzącego. Chemioterapia limfodeplecyjna była podawana od dnia -5 do -3: cyklofosfamid 300 mg/m ² i fludarabina 30 mg/m ² lub dawka dostosowana do czynności nerek zgodnie z wytycznymi placówki.		
Populacja			
Kryteria selekcji	▪ Wieloośrodkowa retrospektywna analiza pacjentów z rrMM, którzy otrzymali SOC ide-cel od 1 kwietnia 2021 r. do 1 maja 2022 r. w jednym z 11 amerykańskich ośrodków medycznych. Zgoda komisji etycznej uzyskana niezależnie przez każdy ośrodek.		

Hashmi 2024

- Zespół uwalniania cytokin (CRS) i zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami ASTCT. Toksyczności hematologiczne zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami CTCAE. Odpowiedź na terapię została oceniona przez każdą placówkę zgodnie z kryteriami IMWG. Środki wspomagające, w tym profilaktyka chorób zakaźnych, stosowanie czynników wzrostu i leczenie CRS i ICANS, były stosowane zgodnie z wytycznymi placówki.
- W analizie wczesną progresję choroby zdefiniowano jako PD lub zgon z powodu szpiczaka, które wystąpiły ≤ 3 miesiące od wlewu. Z tego powodu wykluczono każdego pacjenta, u którego nie wystąpiło zdarzenie i który nie osiągnął 3 miesięcy okresu obserwacji, ponieważ nie można stwierdzić, czy wystąpiła u niego PD ≤ 3 miesiące od wlewu. Każdy pacjent, który zmarł ≤ 3 miesiące z innych przyczyn (innych niż szpiczak), został włączony do kohorty pacjentów, u których nie wystąpiła PD ≤ 3 miesiące od wlewu. Zbadaliśmy różnice w charakterystyce pacjentów, choroby i terapii komórkami CAR-T, a także bezpieczeństwo i skuteczność w przypadku wczesnej PD, stosując testy χ^2 lub Kruskala-Wallisa.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=211	64,0 (36,0-83,0)	127 (60%)	0-1: 169 (83%)	I: 37 (23%) II: 82 (50%) III: 44 (27%)	95 (45%)	60 (33%)

Leukaferesa przed 01.05.2022: N=235

- nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=20
 - progresja choroby/zon przed wlewem: n=15
 - niepowodzenie produkcji: N=5

Przebieg choroby

- Otrzymanie wlewu ide-cel: N=215
 - okres obserwacji < 3 mies.: N=4
- Analizowana kohorta: N=211
 - PD w okresie ≤ 3 mies.: N=43
 - brak PD w okresie ≤ 3 mies.: N=168

Wyniki

Analiza skuteczności, N=214

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
Wyniki przedstawione dla podgr. z wczesną PD vs bez wczesnej PD		
▪ ORR: 42% vs 93% ▪ $\geq$VGPR: 19% vs 81% ▪ $\geq$CR: 7% vs 60% ▪ CR + ujemny status MRD (10^{-5}): 2,3% vs 42%	Mediana 1,9 (95% CI: 1,4; 2,7) w podgr. z wczesną PD, 10,7 mies. (95% CI: 9,0; 12,2) w podgr. bez wczesnej PD [p<0,0001]	Mediana 7,3 (95% CI: 6,5; 9,9) w podgr. z wczesną PD, NO w podgr. bez wczesnej PD [p<0,0001]

Analiza bezpieczeństwa, N=211

- **CRS:** 179 (85%), st. 1-2: 173 (82%), st. ≥ 3 : 6 (2,8%)
- Czas do max nasilenia (od wlewu), mediana (zakres) [IQR] [dni]: 1,0 (0,0-21,0) [1,0-2,0]
- Brak CRS: 32 (15%)
- **ICANS:** 39 (19%), st. 1-2: 26 (13%), st. ≥ 3 : 13 (6,5%)
- Czas do max nasilenia (od wlewu), mediana (zakres) [IQR] [dni]: 3,0 (0,0-36,0) [2,0-4,0]
- Brak ICANS: 162 (81%)
- Długość hospitalizacji, mediana (zakres) [IQR] [dni]: 9,0 (5,0-69,0) [8,0-14,0]
- Przyjęcie na OIOM: 18 (8,5%)
- Użycie tocilizumabu: 146 (69%)
- Użycie sterydów: 57 (27%)

Hashmi 2024

- Użycie anakinry: 9 (4%)
 - Zakażenia: 68 (32%)
- Cytopenie w 30 d:
- Niedokrwistość: 168 (82%), ≥ 3 st.: 38 (18%)
 - Trombocytopenia: 182 (88%), ≥ 3 st.: 92 (45%)
 - Neutropenia: 136 (66%), ≥ 3 st.: 76 (37%)
- Cytopenie w 90 d:
- Niedokrwistość: 113 (63%), ≥ 3 st.: 15 (8.3%)
 - Trombocytopenia: 114 (63%), ≥ 3 st.: 41 (23%)
 - Neutropenia: 68 (38%), ≥ 3 st.: 24 (13%)

Uwagi

- brak

19.9.4.12 Kalariya 2024Tabela 188. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kalariya 2024*.

Kalariya 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 5 ośrodków w USA	Sponsor	Częściowo programów i grantów naukowych
Okres obserwacji	mediana: 14,2 mies.		
Ramy czasowe re-krutacji	afereza i wlew ide-cel od 12.05.2021 do 31.08.2022, a następnie obserwacja do 11.2023		
Liczebność populacji	156		
Cel	ocena ide-cel u starszych (≥65 lat) i młodszych (<65 lat) pacjentów, a także zbadanie kruchości organizmu i różnych czynników geriatrycznych, w tym chorób współistniejących, polipragmazji, upadków, stanu sprawności i dysfunkcji narządów		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Terapia pomostowa: 116 (74,4%)		
Informacje dodatkowe	—		
Populacja			
Kryteria selekcji	Dane zostały retrospektywnie zebrane z 5 amerykańskich ośrodków na potrzeby tego retrospektywnego badania. Zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej, oraz wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa, a także kwalifikowalności do badania KarMMa. Dane zebrano dla wszystkich pacjentów, u których wykonano leukaferęzę, a następnie wlew ide-cel do 31 sierpnia 2022 r. oraz z okresem obserwacji po wlewie ide-cel do listopada 2023 r. Pacjenci, których choroba nie podlegała ocenie zgodnie z kryteriami IMWG oraz ci, którzy zmarli między wlewem ide-		

Kalariya 2024

cel a przed pierwszą oceną odpowiedzi, zostali uwzględnieni w analizie odpowiedzi jako wykazujący PD. Pacjenci z $\geq$ PR byli uważani za odpowiadających, natomiast pacjenci ze StD lub PD byli uważani za nieodpowiadających na leczenie.

- Jeśli wytworzony CAR-T nie spełniał kryteriów produktu specyfikacji FDA dla ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu, a ich wyniki zostały uwzględnione. Wszystkie dane o stosowanych interwencjach standardowego leczenia towarzyszącego, takie jak transfuzja krwi lub płytek krwi, stosowanie czynników wzrostu i dożylna infuzja immunoglobuliny zostały również zebrane. Definicja dysfunkcji narządów, chorób współistniejących, polipragmazji, dysfunkcji nerek i lista kryteriów kwalifikowalności do badania KarMMA w celu ustalenia kwalifikowalności pacjentów są zawarte w materiałach uzupełniających.
- Kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej zostały użyte do oceny zespołu uwalniania cytokin (CRS) i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych zostały użyte do oceny wszystkich toksyczności hematologicznych. Kryteria IMWG zostały użyte przez każdą instytucję do oceny odpowiedzi na terapię; jednak testy potwierdzające i obrazowanie w celu potwierdzenia CR u pacjentów z chorobą pozaszpikową nie były obowiązkowe ze względu na retrospektywny projekt badania.
- Gromadzenie danych było ujednolicone poprzez jednolity formularz ze słownikiem, dla którego przeprowadzono kontrolę jakości. Badanie to zostało zatwierdzone przez odpowiednie komisje etyczne, uzyskano świadomą zgodę zgodnie z wytycznymi odpowiednich komisji etycznych oddzielnie dla każdego z ośrodków.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=156	63,5 (42-83)	98 (62,8%)	0-1: 131 (86,8%) 2-4: 20 (13,3%)	I: 28 (21,1%) II: 72 (54,1%) III: 33 (24,8%)	73 (46,8%)	50 (36,5%)

Leukaferesa przed zaplanowaną terapią CAR-T ide-cel: N=164

- nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=8
 - progresja choroby/zon przed wlewem: n=6
 - niepowodzenie produkcji: n=2

Przeptyw chorych

Otrzymanie wlewu ide-cel; N=156

- <65 lat: N=81
- $\geq$ 65 lat: N=75
- $\geq$ 70 lat: N=36

Wyniki

Analiza skuteczności, N=156

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
▪ ORR: 84,0% u <65 lat, 86,7% u $\geq$65 lat [p=0,92 dla różnicy między podgrupami] ▪ $\geq$CR: 54,3% u <65 lat, 56,0% u $\geq$65 lat ▪ Zgon: 73 (46,7%) [39, 53,4% u <65 lat i 34, 46,5% u $\geq$65 lat] ▪ Zgony związane z MM: 55 (75,34%) [31, 79,49% u <65 lat i 24, 70,59% u $\geq$65 lat] ▪ Zgony nie związane z nawrotem: 18 (24,7%) [8, 20,5% u <65 lat i 10, 29,4% u $\geq$65 lat]	Mediana 7,4 mies. u <65 lat i 9,1 mies. u $\geq$ 65 lat	Mediana 24,2 mies. u <65 lat i 26,5 mies. u $\geq$ 65 lat; 12-mies. OS 76,5% u <65 lat i 68% u $\geq$ 65 lat

Kalariya 2024

Analiza bezpieczeństwa, N=156

- CRS: 132 (84,6%); ≥ 3 st.: (1,9%)
- Czas do max nasilenia, mediana (zakres) [dni]: 1 (0-21)
- ICANS: 30 (23,8%); ≥ 3 st.: 7 (4,5%)
- Czas do max nasilenia, mediana (zakres) [dni]: 2 (0-24)
- Neutropenia ≥ 3 st., 30 d [N=154]: 48 (31,4%), 60 d [N=117]: 28 (23,9%), 90 d [N=130]: 13 (10,0%)
- Niedokrwistość ≥ 3 st., 30 d [N=154]: 29 (18,8%), 60 d [N=118]: 18 (15,3%), 90 d [N=131]: 13 (9,9%)
- Trombocytopenia ≥ 3 st., 30 d [N=154]: 44 (28,6%), 60 d [N=118]: 42 (35,6%), 90 d [N=131]: 31 (23,7%)
- G-CSF, 1-30 d [N=156]: 115 (73,7%), 31-60 d [N=153]: 57 (37,3%), 61-90 d [N=149]: 23 (15,4%)
- Transfuzja krwi, 1-30 d [N=156]: 72 (46,2%), 31-60 d [N=153]: 32 (20,9%), 61-90 d [N=149]: 18 (12,1%)
- Transfuzja płytek krwi, 1-30 d [N=156]: 58 (37,2%), 31-60 d [N=153]: 33 (21,6%), 61-90 d [N=149]: 13 (8,7%)
- Wlew IVIG: 50 (32,1%)
- Hospitalizacje, liczba dni, mediana (zakres): 9 (5-69)
- Pobyty na OIOMie, n (%): 9 (5,8%)

Uwagi

- brak

19.9.4.13Karschnia 2023

Tabela 189. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Karschnia 2023.

Karschnia 2023

Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne, obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 ośrodek w USA (Massachusetts General Hospital)	Sponsor	bd., autorzy złożyli oświadczenie na temat potencjalnego konfliktu interesów
Okres obserwacji	12 mies. po wlewie ide-cel		
Ramy czasowe rekrutacji	terapia CAR-T anty-BCMA w latach 2016-2023		
Liczebność populacji	36		
Cel	ocena ide-cel u starszych (≥65 lat) i młodszych (<65 lat) pacjentów, a także zbadanie kruchości organizmu i różnych czynników geriatrycznych, w tym chorób współistniejących, polipragmazji, upadków, stanu sprawności i dysfunkcji narządów		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo (ocena toksyczności neurologicznych)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	▪ Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel ▪ Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej		
Informacje dodatkowe	—		
Populacja			

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Karschnia 2023

Kryteria selekcji	- W badaniu przedstawiono doświadczenie badaczy z jednego ośrodka w zakresie częstości występowania, prezentacji, leczenia i wyników neurotoksyczności po terapii komórkami CAR T kierowanymi na BCMA. - Po uzyskaniu zgody lokalnej komisji etycznej retrospektywnie przeszukano bazę danych szpitala Massachusetts General Hospital pod kątem szpiczaka mnogiego leczonego komórkami CAR-T skierowanymi na BCMA w latach 2016-2023. Toksyczność i wynik oceniano w ciągu 12 miesięcy po wlewie komórek CAR-T. - Relacje między zmiennymi kategorycznymi analizowano przy użyciu testu χ^2; a różnice zmiennych ciągłych oceniano przy użyciu testu t-Studenta lub testu U Manna-Whitneya.
Charakterystyka populacji	Do badania <i>Karschnia 2023</i> włączano chorych z rMM leczonych terapią CAR-T anty-BCMA, u których po 12 miesiącach oceniano wystąpienie toksyczności neurologicznych. Do badania włączono 76 pacjentów, spośród których ICANS stwierdzono u 31 chorych, a jego brak u 45 pacjentów. Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji przedstawiono dla całej włączonej kohorty oraz w podziale dla wyróżnionych podgrup (z ICANS i bez). Spośród 76 włączonych chorych wlew ide-cel otrzymało 36 (47,4%) chorych, jednak nie przedstawiono charakterystyki tych pacjentów. W związku z tym zrezygnowano z przedstawienia danych dotyczących włączonej populacji wraz z danymi dla pozostałych badań RWE, należy jednak zwrócić uwagę, że charakterystyka ocenianej kohorty nie odbiegała od populacji ocenianej w pozostałych badaniach RWE.
N=36	
Przeptyw chorych	W analizie uwzględniono N=76 pacjentów, których podzielono na podgrupy z ICANS n=31 i bez ICANS n=45. Spośród całej włączonej kohorty wlew ide-cel otrzymało n=36 (47,4%) pacjentów.

Wyniki**Analiza skuteczności, N=36**

- Brak oceny skuteczności

Analiza bezpieczeństwa, N=36

- ICANS:** 14 (45,2%), objawy były głównie łagodne i przemijające;
- ICANS st. 1: n=14
- ICANS st. 2: n=4
- ICANS st. 3: n=3
- ICANS st. 4: n=1
- Brak ICANS:** 22 (48,9%)
- do klinicznych objawów ICANS należały głównie encefalopatia różnego stopnia, często obserwowano także nieprawidłowości w EEG
- objawy przypominające parkinsonizm: n=1
- nie zaobserwowano zdarzeń neuropatii
- zgon w 90 dniu po podaniu: n=1

Uwagi

- w badaniu oceniano toksyczności neurologiczne po zastosowaniu komórek CAR T skierowanych na BCMA; do badania włączono 76 pacjentów z rMM, których analizowano w podziale na pacjentów z ICANS i bez ICANS; charakterystykę populacji przedstawiono łącznie dla całej włączonej kohorty oraz w podziale na pacjentów z ICANS i bez ICANS, brak jest więc danych dotyczących bezpośrednio 36 pacjentów, którzy otrzymali ide-cel

19.9.4.14Khouri 2024Tabela 190. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Khouri 2024*.**Khouri 2024****Metodyka**

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Khouri 2024

Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA z the US Myeloma Immunotherapy Consortium	Sponsor	Niniejsze badanie nie otrzymało żadnego konkretnego grantu od agencji finansujących z sektora publicznego, komercyjnego ani non-profit
Okres obserwacji	mediana: 5,4 mies. (IQR: 2,1-8,3; max 12,9)		
Ramy czasowe rekrutacji	afereza od 01.04.2021 do 01.05.2022, podany wlew ide-cel		
Liczebność populacji	214		
Cel	ocena, w jaki sposób wielkość zmiany we krwi obwodowej od leukaferazy do limfodeplecji wpływa na wyniki kliniczne w dużej kohorcie pacjentów w warunkach rzeczywistych leczonych standardowym ide-cel		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	▪ Badanie skupiało się na wpływie zmian hematologicznych między leukaferazą a limfodeplecją na wyniki leczenia. Autorzy badania przeanalizowali również różne schematy terapii pomostowej i ich związek ze zmianami w liczbie retikulocytów. 26,6% pacjentów otrzymało BT oparte na alkilatorach, 22,1% otrzymało BT oparte na inhibitorach proteasomu (PI), 21,4% otrzymało kombinację PI i alkilatora, 15,6% otrzymało kombinację leku immunomodulującego (IMiD), a 14,3% otrzymało inną kombinację (w tym przeciwciało monoklonalne anti-CD38, selinexor, belantamab mafodotin i/lub kortykosteroid) ▪ Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 406,0 (zakres: 154,1-459,5) [IQR: 378,7-429,0] – $< 380 \times 10^6$ komórek CAR-T: 56 (26,0%) – $380-405 \times 10^6$ komórek CAR-T: 44 (20,5%) – $406-430 \times 10^6$ komórek CAR-T: 63 (29,3%) – $> 430 \times 10^6$ komórek CAR-T: 50 (23,3%) ▪ Terapia pomostowa: 165 (76,7%)		
Informacje dodatkowe	Po leukaferazie pacjenci mogli otrzymać terapię pomostową (BT) według uznania lekarza prowadzącego. Chemioterapia limfodeplecyjna: cyklofosfamidem 300 mg/m^2 i fludarabiną 30 mg/m^2 była podawana codziennie w dniach -5, -4 i -3 przed infuzją CAR-T. Dawkę fludarabiny dostosowywano na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z protokołami lokalnymi. Leczenie CRS i NT, a także profilaktyka chorób zakaźnych i stosowanie czynników wzrostu były prowadzone zgodnie z wytycznymi lokalnymi, które były ogólnie zgodne z wcześniej opublikowanymi wytycznymi.		
Populacja			
Kryteria selekcji	▪ Retrospektywne wieloośrodkowe badanie pacjentów z rrMM, u których wykonano leukaferazę między 1 kwietnia 2021 r. a 1 maja 2022 r. w 11 amerykańskich akademickich ośrodkach medycznych, będących częścią US Immunotherapy Consortium, z zamiarem komercyjnego wytworzenia ide-cel. Wszyscy pacjenci otrzymali ≥ 4 wcześniejsze linie leczenia. Badanie zostało zatwierdzone przez Institutional Review Board każdego ośrodka i zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Zgoda pacjenta nie była wymagana ze względu na retrospektywny projekt badania. Jeśli produkt CAR-T nie spełniał kryteriów produktu ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu. ▪ Zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność (NT) oceniano zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej. Inne zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z CTCAE.		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Khoury 2024

- Cytogenetyka wysokiego ryzyka została zdefiniowana jako obecność del (17p), t(4;14) i/lub t(14;16) w dowolnym punkcie czasowym przed infuzją ide-cel. Odpowiedź na CAR-T oceniano na podstawie kryteriów IMWG. Badania potwierdzające i obrazowanie w celu potwierdzenia CR w przypadkach choroby pozaszpikowej (EMD) nie były wymagane ze względu na retrospektywny charakter badania.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=215	64,0 (36,0-83,0)	129 (60,0%)	0-1: 177 (82,3%) 2-4: 34 (15,8%)	I: 35 (16,3%) II: 85 (39,5%) III: 44 (20,5%)	96 (44,7%)	64 (29,8%)

Przebieg chorych

Wyjściową charakterystykę populacji podano dla populacji: N=215

W analizie uwzględniono N=214 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel.

Wyniki**Analiza skuteczności, N=214**

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
▪ ORR w 30 d: 78,0%	Mediana 8,1 mies. (IQR: 6,5-9,6); 3-mies. PFS: 77,8%, 6-mies. PFS: 60,0% (95% CI: 52,1; 67,9), 12-mies. PFS: 38,5%	Mediana 12,5 mies. (IQR: 11,3-NO); 3-mies. OS: 93,5%, 6-mies. OS: 84,9% (95% CI: 79,0; 90,7), 12-mies. OS: 61,9%

Analiza bezpieczeństwa, N=214

- CRS ≥ 2 st.: 17,8%
- Neurotoksyczność ≥ 2 st.: 11,3%

Uwagi

- brak

19.9.4.15 Kirchberg 2024

Tabela 191. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kirchberg 2024.

Kirchberg 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 ośrodek (Niemcy)	Sponsor	bd., autorzy złożyli oświadczenie o braku konfliktu interesów
Okres obserwacji	bd.		
Ramy czasowe rekrutacji	od 06.2022 do 02.2023		
Liczebność populacji	27 [po HSCT: 5, brak HSCT: 22]		
Cel	ocena wpływu wcześniejszego allo-HSCT na terapię komórkami CAR-T		

Kirchberg 2024

Punkty końcowe bezpieczeństwo, ocena skuteczności (PFS)

Interwencja i komparatory

Dawkowanie Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 431,2 (zakres: 25,7-489,1)

Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej

Informacje dodatkowe –

Populacja

Kryteria selekcji W okresie od czerwca 2022 r. do lutego 2023 r. w naszej placówce leczono ide-cel 27 pacjentów, z czego pięciu miało już w wywiadzie allo-HSCT.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne	Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (zakres)
N=27	63 (39-75)	16 (59%)	15 (56%)	8 (4-13)

Przebieg chorych Włączono N=27 pacjentów – u wszystkich wykonano aferezę i wlew ide-cel.

Wyniki**Analiza skuteczności, N=27**

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
CR: 12 (44%) - podgr. z wcześniejszym allo-HSCT: nawrót po reinfuzji: 1 pacj. po 70 dniach, pacjent miał niepowodzenie kolejnych terapii teklistamabem i radioterapią paliatywną i zmarł 353 dni po reinfuzji; 1 pacjent miał pierwotną oporność, 3 mies. po reinfuzji był leczony 1 schematem debulking CTH (cyklofosfamid, etopozyd, deksametazon) a następnie talquetamabem i uzyskał PR, w momencie tworzenia publikacji do badania pacjent żył (273 dni po wlewie ide-cel), pozostali 3 pacj. mieli odpowiedź CR utrzymującą się 153, 367 i 495 dni po wlewie ide-cel - podgr. bez wcześniejszego allo-HSCT: Czas do nawrotu, mediana (zakres) [dni]: 53,5 (12-420) po reinfuzji; zgony (wśród pacj. z nawrotem): 5, w okresie o medianie 162 dni (zakres: 49-297) po reinfuzji	12-mies. PFS: 60% (95% CI: 30%; 100%) w podgr. po allo-HSCT i 45% (95% CI: 26%; 76%) w podgr. bez allo-HSCT [brak różnic m-dzy podgr., p=0,58]	12-mies. OS: 66,7% (95% CI: 30%; 100%) w podgr. po allo-HSCT i 74% (95% CI: 56%; 97%) w podgr. bez allo-HSCT [brak różnic m-dzy podgr., p=0,84]

Analiza bezpieczeństwa, N=27

- CRS:** 22 (81%)
- Podanie tocilizumabu: 10/22 (45%)
- ICANS:** 0
- GvHD** (u pacj. z wcześniejszym allo-HSCT): 0

Uwagi

- brak

19.9.4.16Lee 2023

Tabela 192. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Lee 2023.

Lee 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne, obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 1, 5]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 ośrodek (National Cancer Institute-Designated Comprehensive Cancer Center w USA)	Sponsor	Z grantu naukowego
Okres obserwacji	mediana: 6,09 mies.		
Ramy czasowe rekrutacji	wlew ide-cel od 05.2021 do 10.2022		
Liczebność populacji	78		
Cel	ocena zdarzeń sercowych związanych z terapią ide-cel		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Terapia pomostowa: 45 (57,7%)		
Informacje dodatkowe	Po leukaferizie chemioterapia limfodeplecyjna była podawana w dniach -5, -4 i -3 przed infuzją CAR-T.		
Populacja			
Kryteria selekcji	- Retrospektywne, jednoośrodkowe, obserwacyjne badanie pacjentów z rrMM leczonych ide-cel w National Cancer Institute-Designated Comprehensive Cancer Center (H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute). Włączono wszystkich kolejnych pacjentów z rrMM, którzy otrzymali terapię SOC anty-BCMA CAR-T ide-cel od maja 2021 r. do października 2022 r. Badanie zostało zatwierdzone przez komisję ds. etyki i Moffitt Cancer Center. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską. - Retrospektywnie przejrano elektroniczną dokumentację medyczną pacjentów pod kątem wyjściowej charakterystyki związanej z rrMM i układem sercowo-naczyniowym oraz danych dotyczących hospitalizacji, badań laboratoryjnych i diagnostyki. Zaburzenia serca związane z terapią nowotworową (CTRCD) została sklasyfikowana jako nowy spadek LVEF do <40% (ciężki bezobjawowy), nowy spadek LVEF z >10% do LVEF <50% (umiarkowany bezobjawowy) lub LVEF ≥50% i wzrost biomarkera sercowego (łagodny bezobjawowy) lub objawowy CTRCD, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2022 r. Pierwszorzędowym wynikiem badania była częstość występowania zdarzeń sercowych, zdefiniowanych jako CTRCD, tachyarytmia (migotanie/trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy), bradyarytmia (blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia lub wyższego), ostry zespół wieńcowy lub zgon sercowo-naczyniowy. Zdarzenia sercowe rejestrowano od wlewu ide-cel do momentu tworzenia publikacji. - Rutynowe podstawowe badanie kardiologiczne przed CAR-T zostało przeprowadzone u wszystkich pacjentów i obejmowało EKG, ECHO, troponinę-I (odniesienie <0,03 ng/ml) i peptyd natriuretyczny typu B (BNP; odniesienie <100 pg/ml). Klasyfikacja CRS i zespołu neurologicznego związanego z komórkami odpornościowymi (ICANS) opierała się na opublikowanych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej, a toksyczność hematologiczna opierała się na kryteriach CTCAE. Odpowiedzi oceniano na podstawie kryteriów IMWG.		

Lee 2023

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=78	64,1 (8,7)	46 (59,0%)	0-1: 67 (85,9%) 2-4: 11 (14,1%)	I: 18 (23,1%) II: 46 (59,0%) III: 12 (15,4%)	37 (47,4%)	22 (28,2%)

Przebieg choroby ■ W analizie uwzględniono N=78 pacjentów.

Wyniki

Analiza skuteczności, N=78

PFS	OS
mediana 5,91 mies. (95% CI: 2,71; NO) w podgr. Ze zdarzeniami sercowymi i 9,10 mies. (95% CI: 5,62; NO) w podgr. bez zdarzeń	mediana NO

Analiza bezpieczeństwa, N=78

- Zdarzenia sercowe: 11 (14,1%), w tym 4 (5,1%) z CTRCD (zaburzenia serca związana z terapią nowotworową), 8 (10,3%) z migotaniem/trzepotaniem przedsionków, 3 (3,8%) z NSVT (nieutralizowanym częstoskurczem komorowym)
- 1 zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
- Arytmia przedsionkowa: 8; spośród nich 7 nie miało historii arytmii przedsionkowej; a u jednego pacjenta z historią istniejącej wcześniej arytmii przedsionkowej rozwinął się NSVT i niewydolność serca
- Ostry zespół wieńcowy: 0
- Wszystkie zdarzenia wystąpiły w okresie od 0 do 13 dni po infuzji CAR-T, ze medianą 2 dni po CRS max stopnia.

Uwagi

- brak

19.9.4.17 Logue 2022

Tabela 193. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Logue 2022.

Logue 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 2 ośrodki w USA (Moffitt Cancer Center, Stanford University, and Medical University of South Carolina)	Sponsor	Częściowo z grantu NCCI i darowizny od rodziny Hyer, oraz wsparta przez Pentecost Family Myeloma Research Center. F.L.L. z nagród naukowych
Okres obserwacji	100 dni; 47/52 pacj. osiągnęło 90 dni FU		
Ramy czasowe rekrutacji	wlew ide-cel od 01.05.2021 do 30.12.2021		
Liczebność populacji	52		
Cel	próba oceny wczesnych cytopenii po wlewie ide-cel		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Logue 2022

Punkty końcowe	ocena wczesnych cytopenii i zakażeń w ciągu 100 dni po wlewie ide-cel, skuteczność (ocena odpowiedzi)					
Interwencja i komparatory						
Dawkowanie	- Mediana czasu od aferezy do infuzji ide-cel; 46 dni (zakres: 36-75) - Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 415,8 (zakres: 306,8-456,4), co spełnia zakres dawki docelowej z KarMMA - Terapia pomostowa: 41 (79%) - Terapia pomostowa alkilująca: 22 (42%) - Dni od ostatniego leczenia do chemioterapii limfodeplecyjnej – mediana 21 (zakres: 3-48)					
Informacje dodatkowe	Pacjenci przeszli aferezę zgodnie z lokalnymi procedurami SOC dla ide-cel. Chemioterapię limfodeplecyjną (Flu/Cy), a następnie wlew ide-cel przeprowadzono tak jak w badaniu KarMMA. Profilaktyka antybiotykowa została zaadaptowana z procedur przeszczepu autologicznego i była spójna w 3 instytucjach.					
Populacja						
Kryteria selekcji	- Retrospektywna analiza dorosłych z rrMM, którzy otrzymali standardowe leczenie ide-cel w okresie od 1 maja 2021 r. do 30 grudnia 2021 r. Było to badanie wieloośrodkowe przeprowadzone przez Moffitt Cancer Center, Uniwersytet Stanforda i Uniwersytet Medyczny Karoliny Południowej. Każdy ośrodek uzyskał niezależną lokalną zgodę komisji etycznej. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską. Dane wyodrębnione z dokumentacji pacjentów obejmowały dane demograficzne pacjentów, wyjściowy stan choroby, wcześniejsze leczenie, pełną morfologię krwi, badania laboratoryjne szpiczaka, dane dotyczące infekcji, raporty patologiczne i wszelkie stosowne podawanie leków. Dane zostały ocenzone w momencie zgonu, 7 dni po progresji choroby lub w 100 dniu. - Pacjenci przeszli aferezę zgodnie z lokalnymi procedurami SOC dla ide-cel w okresie od 1 kwietnia 2021 r. do 30 października 2021 r. Chemioterapię limfodeplecyjną (Flu/Cy), a następnie wlew ide-cel przeprowadzono tak jak w badaniu KarMMA. Profilaktyka antybiotykowa została zaadaptowana z procedur przeszczepu autologicznego i była spójna w 3 instytucjach. R-ISS został użyty do ustalenia stopnia zaawansowania pacjentów w momencie wlewu komórek CAR-T. Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane na podstawie kryteriów CTCAE. CRS i ICANS zostały ocenione na podstawie kryteriów ASTCT. Odpowiedzi na leczenie w 30. i 90. dniu zostały ocenione wg kryteriów IMWG.					
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszczepkowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=52	66 (43-78)	23 (44%)	0-1: 42 (81%) 2-4: 10 (19%)	I: 9 (18%) II: 32 (65%) III: 8 (16%)	32 (62%)	19 (40%)
Przebieg choroby	Chemioterapia limfodeplecyjna fludarabina + cyklofosfamidem i wlew ide-cel: N=52 - Niemożliwe do oceny: N=1 - Zgon w dniu 8 z powodu CRS st. 5: N=1 - Uzyskanie 30 dni okresu obserwacji: N=51 - Cenzorowani z dalszej analizy: N=4 - Zgon w dniu 73 w powodu toksyczności neurologicznej: N=1 - PD (w dniach 38, 42, 66): N=3 - Uzyskanie 90 dni okresu obserwacji: N=47					
Wyniki						
Analiza skuteczności, N=52						
Odpowiedź na leczenie						
Odpowiedź w 90 dniu (N=50)						
ORR: 42 (84%)						

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Logue 2022

- CR/sCR: 18 (36%)
 - CR/sCR + ujemny status MRD (10^{-6}): 9 (69%)
 - VGPR: 10 (20%)
 - PR: 14 (28%)
 - PR + ujemny status MRD: 19 (73%)
- Odpowiedź w 90 dniu (N=45)
- ORR: 40 (89%)
 - CR/sCR: 20 (44%)
 - CR/sCR + ujemny status MRD (10^{-6}): 14 (88%)
 - VGPR: 6 (13%)
 - PR: 14 (31%)
 - PR + ujemny status MRD: 23 (85%)
- Najlepsza odpowiedź w pierwszych 90 dniach (N=50):
- $\geq$ PR w ciągu 90 dni: 46/50 (92%)
 - CR/sCR: 24 (48%)
 - CR/sCR + ujemny status MRD (10^{-6}): 17/24 (81%)
 - VGPR: 6 (12%)
 - PR: 16 (32%)
 - PR + ujemny status MRD: 28 (78%)

Analiza bezpieczeństwa, N=52

- CRS: 85%; st. 1: 35 (67%); 2 st.: 6 (12%), 3 st.: 1 (2%), 4 st.: 1 (2%), ≥ 3 st.: 3 (6%), 5 st. (zgon): 1 (2%)
- Brak CRS: 8 (15%)
- Mediana czasu do wyst. (zakres) [dni]: 1 (0-13)
- Mediana czasu do max nasilenia (zakres) [dni]: 1 (0-13)
- Czas trwania, mediana (zakres) [dni]: 3 (0-10)
- ICANS: 19%; 1 st.: 4 (8%), 2 st.: 2 (4%), 3 st.: 3 (6%), 4 st.: 1 (2%) ≥ 3 st.: 8%, 5 st. (zgon): 0
- Brak ICANS: 42 (81%)
- Mediana czasu do wyst. (zakres) [dni]: 2,5 (0-8)
- Mediana czasu do max nasilenia (zakres) [dni]: 3,5 (0-15)
- Czas trwania, mediana (zakres) [dni]: 1,5 (1-27)
- 1 pacjent zmarł w 73. dniu z powodu progresującego, wstępującego osłabienia o późnym początku bez objawów szpiczaka
- Użycie tocilizumabu: 44 (85%)
- Użycie sterydów: 18 (35%)
- Użycie anakinry: 1 (2%)
- Cytopenie były powszechne na początku badania: u 92% pacjentów występowały cytopenie dowolnego stopnia zarówno podczas aferezy, jak i w dniu -5, cytopenie stopnia ≥ 3 były częściej obserwowane po LD, u 94% pacjentów występowały cytopenie dowolnego stopnia ≥ 3 w dniu 7. Parametry hematologiczne ogólnie poprawiały się z czasem, ale cytopenie dowolnego stopnia ≥ 3 były nadal obecne u 65% pacjentów w dniu 30 i 40% pacjentów w dniu 90. W dniu 30 51% pacjentów miało trombocytopenię stopnia ≥ 3 , a 39% miało neutropenię stopnia ≥ 3 . W 90. dniu u 28% pacjentów nadal występowała trombocytopenia ≥ 3 stopnia, a u 11% pacjentów neutropenia ≥ 3 stopnia.
- Leczenie towarzyszące: transfuzje, G-CSF, agonisty TPO i IVIG podawane według uznania lekarza prowadzącego w celu wsparcia pacjentów w ich cytopenii i hipogammaglobulinemii.
- G-CSF: 88%, zaczynając od mediany 9 dni (zakres 1–93 dni) i kontynuując do mediany 29 dni (zakres 6–100 dni) po infuzji. W 100. dniu, kiedy dane zostały ocenzone, 6/47 pacjentów (13%) nadal stosowało G-CSF. Z powodu utrzymującej się neutropenii pomimo G-CSF, 4 pacjentów (8%) otrzymało dawki wspomagające komórki macierzystych układu krwiotwórczego CD34+, podawane w medianie 54 dni z medianą dawki komórek wynoszącą 3,12 miliona komórek/kg. U 41 pacjentów, u których ANC spadło poniżej 500 komórek/ μ l po podaniu ide-cel i u których nastąpiła poprawa przed 100. dniem przy braku zgonu lub progresji, mediana czasu do trwałej poprawy neutrofilii bez wsparcia G-CSF wyniosła 30 dni (zakres 7–94 dni). Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów (3/4), którzy otrzymali dawki uzupełniające komórki macierzystych, odzyskało liczbę neutrofilii przed 100. dniem, przy czym mediana czasu do poprawy neutrofilii wyniosła 10 dni po infuzji komórek macierzystych CD34+ (zakres 10–14 dni).
- Transfuzja: 65% w ciągu pierwszych 100 dni po podaniu ide-cel: 52% transfuzja pRBCs, 29% płytki krwi w ciągu 7 dni od infuzji komórek CAR-T; 46% pRBCs i 42% płytek krwi po upływie 7 dni.
- Żaden pacjent nie otrzymał ESA.
- Agonista TPO: 21% (11/52), zaczynając od mediany 35 dni (zakres 23–63 dni). Z nich, 82% (9/11), czyli 19% wszystkich pacjentów (9/47), pozostało z trombocytopenią i kontynuowało przyjmowanie agonistów TPO w dniu 100.

Logue 2022

- IVIG: 13% (7/52), zaczynając od mediany 39 dni (zakres 25–99 dni) i kontynuując u 11% wszystkich pacjentów (5/47) w dniu 100 po infuzji.
- Zakażenia: w ciągu 100 dni po infuzji ide-cel odnotowano 46 zakażeń u 28/52 pacjentów (54%).
- Ciężkie zakażenia: 14 i wystąpiło u 12/52 pacjentów (23%). Żaden pacjent nie zmarł z powodu zakażenia w ciągu pierwszych 100 dni po podaniu ide-cel.
- Wcześniejsze infekcje w pierwszych 30 dniach po podaniu ide-cel były zazwyczaj bakteryjne (68%), a 50% uznano za ciężkie. Spośród nich głównie: nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridioides difficile* oraz infekcje skóry lub tkanek miękkich.
- Późniejsze infekcje między 31. a 100. dniem w 50% były bakteryjne, najczęściej zapalenie zatok, a w 42% wirusowe, najczęściej choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19, SARS-CoV2). Tylko 13% późniejszych infekcji było ciężkich.
- Infekcje były ogólnie równomiernie rozłożone między 2 okresami, z 22 infekcjami w pierwszych 30 dniach i 24 infekcjami między 31. a 100. dniem.

Uwagi

- brak

19.9.4.18Oswald 2023

Tabela 194. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Oswald 2023.

Oswald 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, obserwacyjne, typu pretest/posttest		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 [brak pkt za pyt. 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 2 ośrodki w USA (Moffitt Cancer Center)	Sponsor	Częściowo przez nagrodę naukową dla ośrodka, oraz z programu BBSR, a także z grantu NIH-NCI
Okres obserwacji	90 dni po wlewie ide-cel		
Ramy czasowe rekrutacji	05.2021 do 08.2022		
Liczebność populacji	42		
Cel	ocena jakości życia pacjentów leczonych ide-cel		
Punkty końcowe	PROs, HRQoL, bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	▪ Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 413,1 (zakres: 329,7-457,7) ▪ Terapia pomostowa: 22 (52%)		
Informacje dodatkowe	—		
Populacja			
Kryteria selekcji	▪ Dane PRO zostały połączone z dwóch badań obserwacyjnych w Moffitt Cancer Center (Moffitt), kompleksowym ośrodku onkologicznym w Tampie na Florydzie, wyznaczonym przez NCI. Dane PRO zostały połączone z danymi klinicznymi i wynikami zebranymi w retrospektywnym przeglądzie		

Oswald 2023

elektronicznej dokumentacji medycznej. Każdy protokół został zatwierdzony przez komisję rewizyjną i przeprowadzony zgodnie z etycznymi standardami Deklaracji Helsińskiej.

- Włączano: dorosłych (≥ 18 lat) chorych na rrMM, u których zaplanowano podanie SOC ide-cel, zdolnych do mówienia i czytania po angielsku, bez udokumentowanych lub obserwowanych diagnoz psychiatrycznych lub neurologicznych, które mogłyby uniemożliwić udział (np. demencja), i zdolnych do wyrażenia świadomej zgody.
- Kwalifikacja potencjalnych pacjentów odbywała się w okresie od maja 2021 r. do sierpnia 2022 r. we współpracy z dostawcami, w ramach programu terapii komórkami odpornościowymi Moffitt. Koordynatorzy ocenili dokumentację medyczną pacjentów pod kątem kwalifikowalności i skontaktowali się z pacjentami osobiście lub telefonicznie, aby przedstawić badanie, potwierdzić kwalifikowalność i uzyskać świadomą zgodę. Uczestników poproszono o wypełnienie ocen PRO w 14 punktach czasowych: na początku (tj. w momencie rejestracji, przed infuzją CAR-T), w dniu wlewu CAR-T (D0), co-dziennie przez tydzień po wlewie (D1–D6), co tydzień przez miesiąc (D7, D14, D21) i co miesiąc przez trzy miesiące (D30, D60, D90). Harmonogram ten został opracowany na podstawie zaleceń dotyczących monitorowania PRO po CAR-T i wcześniejszych doświadczeń autorów badania. Większość uczestników (93%) wypełniła ocenę wyjściową w dniu lub przed dniem rozpoczęcia chemioterapii limfodeplecyjnej.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=42	66 (43-81)	21 (50%)	38 (91%) 4 (10%)	I: 7 (17%) II: 29 (69%) III: 4 (10%)	17 (41%)	15 (36%)

Skryning: N=150

- Nie kwalifikujący się do włączenia: N=52
- Kwalifikujący się, ale osiągnął cel rekrutacyjny przed nawiązaniem kontaktu: N=35

Kwalifikacja: N=63

- Odmowa udziału: N=13
 - Przytłoczony: N=10
 - Niezainteresowany badaniami: N=3
- Brak możliwości kontaktu: N=1

Wyrażenie zgody: N=49 (77,8% zakwalifikowanych)

Przebieg chorych

- Wycofanie: N=3
 - Przytłoczony: N=1
 - Komplikacje zdrowotne: N=2
 - Wycofanie – nie ukończono początkowej oceny: N=4
- Ukończenie oceny początkowej i analiza: N=42 (66,7% zakwalifikowanych)
- Dzień 0: N=34 (80,9% analizowanych)
- Zgon w 5 dniu: N=1
 - Dzień 30: N= 39 (95,1%)
 - Dzień 60: N=40 (97,6%)
 - Dzień 90: N=40 (97,6%)

Wyniki

Analiza skuteczności, N=42

Odpowiedź na leczenie

Najlepsza odpowiedź do 90 dni:

- $\geq$ CR: 16 (38%)
- VGPR: 2 (5%)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Oswald 2023

- PR: 13 (31%)
- StD/minR: 5 (12%)
- PD: 5 (12%)
- Zgon lub PD przed 90 dniem: 1 (2%)
- Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi [dni]: 29 (zakres: 27-125)
- Mediana czasu do $\geq$ CR [dni]: 28 (zakres: 27-91)
- Ujemny status MRD przy poziomie czułości 10^{-6} : 12 (29%)

Ocena jakości życia zależnej od zdrowia

Parametr	Wartość początkowa, N=42	Dzień 0, N=34	Dzień 7, N=36	Dzień 14, N=38	Dzień 21, N=39	Dzień 30, N=39	Dzień 60, N=40	Dzień 90, N=40
FACT-G								
Ogólny wynik HRQoL	79,2 (12,4)	78,4 (14,0)	79,3 (9,0)	77,5 (11,6)	77,6 (14,1)	77,8 (15,7)	83,2 (16,7)	83,8 (15,9)
Dobrostan funkcjonalny	16,8 (5,8)	14,8 (5,1)	14,8 (4,8)	13,5 (5,3)	14,4 (5,6)	15,2 (4,9)	17,3 (5,8)	18,2 (5,7)
Dobrostan fizyczny	19,3 (5,3)	20,3 (4,6)	20,0 (5,2)	20,6 (4,6)	20,2 (4,7)	20,7 (5,3)	22,4 (4,5)	22,0 (5,3)
Dobrostan emocjonalny	19,0 (3,7)	20,4 (2,0)	20,6 (2,7)	20,5 (2,8)	20,7 (2,5)	19,9 (3,6)	20,5 (3,2)	20,5 (3,7)
Dobrostan społeczny	24,1 (3,5)	23,9 (5,8)	24,0 (3,5)	22,8 (5,2)	23,1 (4,1)	23,5 (4,1)	24,5 (3,2)	23,7 (3,8)
PROMIS-29+2 Profile v2.1								
Zmęczenie	53,6 (8,6)	54,8 (7,9)	58,8 (8,9)	56,2 (9,5)	56,4 (8,3)	55,7 (8,0)	51,7 (9,9)	51,1 (9,6)
Zaburzenia związane z bólem	55,0 (10,0)	55,3 (10,2)	54,1 (9,4)	54,7 (11,4)	54,5 (10,5)	53,8 (10,8)	52,3 (9,9)	52,1 (9,7)
Zaburzenia snu	50,3 (8,5)	52,3 (8,1)	52,1 (10,5)	50,6 (11,1)	49,3 (10,1)	49,7 (10,3)	47,9 (9,3)	46,7 (10,3)
Depresja	46,4 (6,6)	45,4 (5,7)	45,2 (5,9)	46,7 (6,5)	45,9 (7,0)	46,6 (5,9)	45,1 (6,4)	45,2 (7,1)
Lęk	47,4 (6,4)	47,8 (7,3)	45,4 (6,4)	45,9 (7,0)	45,5 (7,3)	46,4 (7,3)	44,3 (6,4)	45,0 (6,2)
Ogólny ból	3,7 (2,5)	3,9 (2,4)	3,1 (2,7)	3,3 (3,0)	3,0 (2,6)	2,8 (2,6)	3,1 (2,6)	2,9 (2,4)
Stan sprawności	41,9 (9,4)	40,4 (8,6)	37,9 (6,6)	38,5 (7,9)	38,3 (8,8)	38,6 (8,4)	41,7 (10,2)	41,5 (8,5)
Funkcje poznawcze	50,7 (9,2)	52,1 (6,7)	51,1 (7,0)	51,3 (7,0)	50,3 (7,9)	52,4 (7,5)	53,1 (9,2)	55,2 (8,0)
Funkcje społeczne	47,0 (10,5)	48,0 (8,9)	46,1 (7,9)	45,3 (7,7)	45,0 (7,7)	45,7 (7,9)	49,2 (10,2)	50,1 (9,5)
Całkowite obciążenie objawami	3,2 (0,8)	3,1 (0,9)	3,5 (0,6)	3,0 (0,8)	3,0 (0,8)	2,9 (0,8)	2,9 (0,9)	2,8 (0,9)
Pomiar dzienny	Dzień 0 N=34	Dzień 1 N=21	Dzień 2 N=29	Dzień 3 N=32	Dzień 4 N=28	Dzień 5 N=35	Dzień 6 N=36	
FACT-G7 HRQoL	16,1 (4,6)	16,6 (5,0)	17,1 (3,6)	16,2 (3,7)	16,0 (3,9)	17,1 (3,3)	17,9 (3,8)	

Wyniki dla początku badania ukończono w medianie 7,5 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej (zakres: 37 dni przed do 4 dni po) i medianie 12,5 dnia przed dniem 0 (zakres: 1–42 dni). Dzień 0 był dniem infuzji ide-cel. W przypadku FACT-G średnie wyniki dla HRQoL ≤ 70 , dobrego samopoczucia funkcjonalnego ≤ 14 , dobrego samopoczucia fizycznego ≤ 18 , dobrego samopoczucia emocjonalnego ≤ 15 i dobrego

Oswald 2023

samopoczucia społecznego ≤ 19 wskazywały na klinicznie niską jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL). W przypadku codziennego pomiaru FACT-G7 średnie wyniki ≤ 13 wskazywały na klinicznie niską jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL). W przypadku zmęczenia, zakażeń bólu, zaburzeń snu, depresji i lęku PROMIS średnie wyniki 55–59 były łagodne, 60–69 były umiarkowane, a ≥ 70 były ciężkie. W przypadku ogólnego bólu PROMIS wyniki 1–4 były łagodne, 5–6 były umiarkowane, a ≥ 7 były ciężkie. W przypadku fizycznej, poznawczej i społecznej funkcji PROMIS wyniki ≤ 30 były ciężkie, 31–40 były umiarkowane, a 41–45 były łagodne. W przypadku ogólnego obciążenia objawami wyniki 1–1,99 były łagodne, 2–2,99 były umiarkowane, a ≥ 3 były ciężkie.

	Klinicznie istotne			Stabilna poprawa		Stabilne pogorszenie	
	Pogorszenie	Utrzymanie	Poprawa	N (%)	Mediana do uzyskania [dni]	N (%)	Mediana do uzyskania [dni]
FACT-G							
Ogólny wynik HRQoL	9 (23%)	9 (23%)	21 (54%)	19 (46,3%)	NO	18 (43,9%)	NO
Dobrostan funkcjonalny	7 (18%)	9 (23%)	24 (57%)	24 (58,5%)	60	13 (31,7%)	NO
Dobrostan fizyczny	13 (33%)	15 (38%)	11 (28%)	9 (22,0%)	NO	28 (68,3%)	14
Dobrostan emocjonalny	7 (18%)	17 (43%)	16 (38%)	22 (53,7%)	60	12 (29,3%)	NO
Dobrostan społeczny	9 (23%)	25 (63%)	6 (14%)	10 (24,4%)	NO	11 (26,8%)	NO
PROMIS-29+2 Profile v2.1							
Zmęczenie	5 (13%)	19 (50%)	14 (37%)	11 (26,8%)	NO	16 (39,0%)	NO
Zaburzenia związane z bólem	4 (11%)	20 (53%)	14 (37%)	16 (39,0%)	NO	8 (19,5%)	NO
Zaburzenia snu	5 (13%)	17 (45%)	16 (42%)	14 (34,1%)	NO	10 (24,4%)	NO
Depresja	4 (11%)	26 (68%)	8 (21%)	8 (19,5%)	NO	6 (14,6%)	NO
Lęk	6 (15%)	20 (51%)	13 (33%)	14 (34,1%)	NO	7 (17,1%)	NO
Ogólny ból	4 (11%)	21 (55%)	13 (34%)	14 (34,1%)	NO	5 (12,2%)	NO
Stan sprawności	8 (21%)	27 (69%)	4 (10%)	3 (7,3%)	NO	16 (39,0%)	NO
Funkcje poznawcze	4 (11%)	19 (50%)	15 (39%)	14 (34,1%)	NO	16 (39,0%)	NO
Funkcje społeczne	5 (13%)	18 (47%)	15 (39%)	12 (29,3%)	NO	13 (31,7%)	NO
Całkowite obciążenie objawami	5 (13%)	18 (46%)	16 (41%)	17 (41,5%)	NO	8 (19,5%)	NO

Analiza bezpieczeństwa, N=42

- **Hospitalizacje**
- Mediana pobytu w szpitalu (zakres) [dni]: 8 (6–68)
- Mediana pobytu na oddziale intensywnej terapii (n = 4) (zakres) [dni]: 6 (4–10)
- **CRS:** 34 (81), st. 1: 29 (69), st. 2: 5 (12), brak st. 3 i 4
- Mediana czasu do maksymalnego nasilenia, dni (zakres) 1 (0–13) Mediana czasu trwania, dni (zakres) 2,5 (1–6)
- **Neurotoksyczność:** 4 (10%), st. 1: 2 (5%), st. 2: 0, st. 3: 1 (2%), st. 4: 1 (2%)
- Mediana czasu do maksymalnego nasilenia (zakres) [dni]: 3 (1–5)
- Mediana czasu trwania (zakres) [dni]: 1,5 (1–6)
- Leczenie CRS i neurotoksyczności: Tocilizumab: 34 (81%), Kortykosteroidy: 14 (33%), Anakinra: 1 (2%)
- **Max stężenie ferrytyny**, mediana (zakres) [ng/ml]: 816 (61–39 188)
- **Max stężenie CRP**, mediana (zakres) [mg/dl]: 5,8 (0,6–32,8)
- Jakiegokolwiek zakażenia: 17 (41%)
- **Hematologiczne AEs:** 100%,
- Neutropenia: 41 (100%), st. 1: 2 (5%), st. 2: 6 (15%), st. ≥ 3 : 33 (81%);
- Niedokrwistość: 41 (100%), st. 1: 6 (14%), st. 2: 18 (43%), st. ≥ 3 : 17 (41%);
- Trombocytopenia: 40 (98%), st. 1: 12 (29%), st. 2: 7 (17%), st. ≥ 3 : 21 (51%)
- Leczenie hematologicznych AEs: Czynniki stymulujące kolonie granulocytów: 34 (81%), Agonista trombopoetyny: 1 (2%)

Uwagi

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Oswald 2023

- Jakość życia oceniano za pomocą 27-elementowego kwestionariusza **FACT-G**, który ocenia ogólną jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) i cztery domeny dobrego samopoczucia/dobrostanu (tj. fizyczną, funkcjonalną, emocjonalną, społeczną). Ocena we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem dni 1 do 6. Uczestnicy odpowiadali w skali Likerta od 0 do 4. Wyższe wyniki wskazywały na lepszą HRQoL. W ocenie wykorzystano opublikowane progi dla klinicznie niskich wartości wyników indywidualnych: dla HRQoL (≤ 62), dobrego samopoczucia funkcjonalnego (≤ 11), dobrego samopoczucia fizycznego (≤ 15), dobrego samopoczucia emocjonalnego (≤ 13) i dobrego samopoczucia społecznego (≤ 16). W ocenie wykorzystano również opublikowane progi dla klinicznie niskiej wartości średniej ogólnej HRQoL na poziomie grupy (≤ 70), dobre samopoczucie funkcjonalne (≤ 14), dobre samopoczucie fizyczne (≤ 18), dobre samopoczucie emocjonalne (≤ 15) i dobre samopoczucie społeczne (≤ 19). Minimalnie istotne różnice (MID) wynoszące ± 4 punkty dla ogólnej HRQoL i ± 2 punkty dla każdej domeny dobrego samopoczucia określiły klinicznie istotne zmiany.
- W dniach 1 do 6, aby zmniejszyć obciążenie, uczestnicy wypełnili kwestionariusz FACT-G7, który obejmuje 7 pozycji z kwestionariusza FACT-G i ocenia najważniejsze obawy pacjentów onkologicznych. Uczestnicy odpowiadali na pozycje w skali Likerta od 0 do 4. Wyższe wyniki skali wskazywały na lepszą jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL). Średnie wyniki ≤ 13 wskazywały na niską jakość zależną od zdrowia (HRQoL), a MID ± 2 punkty określały klinicznie istotne zmiany. Wynik FACT-G7 uzyskano z kwestionariusza FACT-G w dniu 0, aby ułatwić analizy statystyczne.
- Ocena obciążenia objawami wykonywana za pomocą 31-elementowego kwestionariusza **PROMIS-29+2**, wersja 2.1, który ocenia zmęczenie, zaburzenia związane z bólem, zaburzenia snu, depresję, lęk, funkcje fizyczne, funkcje społeczne (po 4 elementy), funkcje poznawcze (2 elementy) i ogólny ból (1 element). Ocena we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem dni 1 do 6. Uczestnicy oceniali swój ogólny ból w skali od 0 do 10, a wyższe wyniki wskazywały na większy ból. W przypadku wszystkich innych skal uczestnicy odpowiadali na pytania w skali Likerta od 1 do 5, a następnie obliczono standaryzowane wyniki T (normatywny M = 50, SD = 10). Wyższe wyniki były gorsze w przypadku zmęczenia, zakażeń związanych z bólem, zaburzeń snu, depresji, lęku (55–59 łagodny, 60–69 umiarkowany, ≥ 70 silny) i bólu ogólnego (1–4 łagodny, 5–6 umiarkowany, ≥ 7 silny). Niższe wyniki były gorsze w przypadku funkcji fizycznych, poznawczych i społecznych (≤ 30 ciężkie, 31–40 umiarkowane, 41–45 łagodne). Średnie wartości ± 2 punktów dla bólu ogólnego i ± 5 punktów dla wszystkich innych skal określiły klinicznie istotne zmiany (MID).
- W badaniu oceniano wykorzystano narzędzie **PRO-CTCAE**. PRO-CTCAE to biblioteka 124 pozycji oceniających częstość, nasilenie i/lub interferencję (zakłócający wpływ) 78 toksyczności i została zaprojektowana dla badaczy w celu wybrania pozycji, które są istotne dla konkretnych metod leczenia i/lub diagnoz. W badaniu oceniano 31 toksyczności (np. zmniejszony apetyt, nudności, zaparcia, biegunka), przy czym 47 pozycji opierało się na konsensusie ekspertów zespołu badawczego. Uczestnicy odpowiadali na pytania w skali Likerta od 0 do 4. Dla każdej toksyczności obliczono indywidualną łączną ocenę dla uczestnika, która była mapowana na oceny CTCAE wykonane przez klinicystów, gdzie 0 oznacza, że toksyczność nie występuje, 1 = łagodna, 2 = umiarkowana, 3 = ciężka, 4 = zagrażająca życiu, a 5 = śmierć związana z toksycznością. Złożone stopnie toksyczności zgłaszanych przez pacjentów ograniczono do 3 (poważne) (zgodnie z zaleceniem) i wykorzystano je do obliczenia indeksu toksyczności. Przy jego obliczaniu toksyczności są klasyfikowane w kolejności malejącej pod względem ciężkości, przypisywane są im malejące wagi i sumowane. Uwzględnia to zróżnicowany wpływ wielu toksyczności i daje łatwo interpretowalny wynik, w którym liczba przed przecinkiem oznacza najwyższy zgłoszony stopień toksyczności, a liczby po przecinku oznaczają inne toksyczności poza najwyższym stopniem, przy czym toksyczności niższego stopnia przyczyniają się w mniejszym stopniu do końcowego wyniku. Na przykład uczestnik zgłaszający pojedynczą toksyczność stopnia 3 miałby wynik 3,0, a uczestnik zgłaszający jedną toksyczność stopnia 3 i dwie toksyczności stopnia 2 miałby wynik 3,67. Zidentyfikowano próg MID dla ogólnego obciążenia objawami jako zmianę z jednej kategorii ciężkości na inną (tj. z ≥ 3 ciężkiej na 2,0–2,9 umiarkowanej).

19.9.4.19Richardson 2025

Tabela 195. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Richardson 2025.

Richardson 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 8]	Klasyfikacja AOTMIT	IVC

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Richardson 2025

Liczba ośrodków	4 ośrodki w Niemczech	Sponsor	bd., autorzy złożyli oświadczenie na temat potencjalnego konfliktu interesów
Okres obserwacji	200 dni po wlewie CAR-T		
Ramy czasowe rekrutacji	bd.		
Liczebność populacji	42		
Cel	ocena cech, częstości występowania i czynników ryzyka powikłań infekcyjnych terapii CAR-T anty-BCMA w rrMM		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo (zakażenia)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej		
Informacje dodatkowe	Po wlewie CAR-T stosowano profilaktykę kotrimoksazolem i walacyklowirem. W trakcie neutropenii nie stosowano profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. W przypadku wystąpienia CRS ≥2 stopnia lub ≥1 stopnia z gorączką podawano tocilizumab. W przypadku wystąpienia ICANS jakiegokolwiek stopnia lub CRS ≥2 stopnia stosowano duże dawki kortykosteroidów do czasu ustąpienia objawów. Poziomy IgG oceniano co miesiąc po terapii komórkami CAR-T. Pacjenci otrzymywali profilaktyczną substitucję immunoglobulin co miesiąc, jeśli poziom immunoglobuliny G był <4 g/l lub jako profilaktykę wtórną w przypadku poważnej infekcji (wymagana antybiotykoterapia). Kontynuowano to do czasu powrotu wartości immunoglobulin do normy.		
Populacja			
Kryteria selekcji	- Wieloośrodkowe retrospektywne badanie w warunkach rzeczywistych oceniające zakażenia związane z terapią CAR-T anty-BCMA u chorych na rrMM. Dane zbierano w 4 niemieckich szpitalach uniwersyteckich, w okresie do 200 dni po terapii komórkami CAR-T. - Do badania włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rrMM leczonych terapią CAR-T ukierunkowaną na BCMA. Chorzy musieli otrzymać terapię CAR-T poza badaniami klinicznymi.		
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Liczba wcześniejszych linii terapii, średnia (SD)
N=42	66,0 (41,0-80,0)	24 (57,1%)	7,14 (2,65)
Przeptyw chorych	W analizie uwzględniono N=80 pacjentów, spośród których N=42 otrzymało wlew ide-cel		
Wyniki			
Analiza skuteczności, N=42			
Brak oceny skuteczności			
Analiza bezpieczeństwa, N=42			
- CRS: 1 st.: 27 (64,3%), 2 st.: 8 (19,0%), 3 st.: 5 (11,9%) - Brak CRS: 2 (4,8%) - ICANS: 1 st.: 7 (16,7%), 2 st.: 0 (0%) - Brak ICANS: 35 (83,3%) - Użycie tocilizumabu: 38 (90,5%) - Użycie deksametazonu: 20 (25,0%) - Zakażenia: 28 (66,7%) Stopień zakażenia: - Ambulatoryjny: 10 (35.7%) - Szpitalny: 11 (39.3%)			

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Richardson 2025

- OIOM: 1 (3,6%)
- Zgon: 1 (3,6%)
- Rodzaj zakażenia:
 - Bakteryjne: 10 (39,3%); po 2 (7,1%) *Klebsiella pneumoniae* i *Staphylococcus epidermidis*, po 1 (3,6%) *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ruminococcus gnavus*, *Staphylococcus hominis*
 - Wirusowe: 17 (60,7%); CMV 1 (3,6%), HSV 1 (3,6%), grypa A 3 (10,7%), norowirus 1 (3,6%), paragrypa 3 (10,7%), rinowirus 2 (7,1%), RSV 1 (3,6%), SARS-CoV-2 5 (17,9%)
 - Grzybicze: 2 (7,1%); po 1 (3,6%) *Aspergillus spp.* i *Candida albicans*
- Rodzaj patogenu:
 - Bakterie gram-ujemne: 6 (21,4%)
 - Bakterie gram-dodatnie: 5 (17,9%)
 - Wirus układu oddechowego: 14 (50,0%)
 - Herpeswirus: 2 (7,1%)
 - Inne wirusy: 1 (3,6%)
 - Grzyb pleśniowy: 1 (3,6%)
 - Grzyb drożdżowy: 1 (3,6%)
 - Niezidentyfikowany patogen: 1 (3,6%)
- Rodzaj zakażenia
 - zakażenie krwiobiegowe: 3 (10,7%)
 - zapalenie uchyłków: 1 (3,6%)
 - zapalenie jelit: 1 (3,6%)
 - zapalenie ucha: 1 (3,6%)
 - reaktywacja wirusa: 1 (3,6%)
 - zakażenie dróg oddechowych: 15 (53,6%)
 - pleśniawki jamy ustnej: 1 (3,6%)
 - zapalenie jamy ustnej: 1 (3,6%)
 - zakażenie dróg moczowych: 4 (14,3%)
- Czas od wlewu do pierwszego zakażenia [dni]: średnia 50,4 (SD: 55,0), mediana 33,5 (zakres: 1,00-200)
- Czas pierwszego zakażenia
 - Wczesny (do 30 dni): 15 (53,6%)
 - Późny (po 30 dniach): 15 (53,6%)
- Czas trwania pierwszej infekcji [dni]: średnia 14,1 (SD: 16,6), mediana 9,50 (zakres: 3,00-92,0)
- Neutropenia podczas pierwszej infekcji: Nie 13 (46,4%), Tak 17 (60,7%), Aplazja 0 (0%)
- Hospitalizacja z powodu infekcji: 8 (28,6%), OIOM: 1 (3,6%)
- Więcej niż 1 epizod infekcji: 3 (10,7%)

Uwagi

- brak

19.9.4.20Sanoyan 2023Tabela 196. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Sanoyan 2023*.

Sanoyan 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 8]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 ośrodek (Szwajcaria)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	mediana: 5,7 mies. (zakres: 0,6-9,0)		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Sanoyan 2023

Ramy czasowe re-krutacji	wlew ide-cel od 06.2022 do 10.2022
Liczebność populacji	16
Cel	rzeczywiste doświadczenia z komercyjnym zastosowaniem leku ide-cel u pacjentów z rrMM
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi)
Interwencja i komparatory	
Dawkowanie	- Całkowity wskaźnik powodzenia produkcji ide-cel: 88%; n=1 (6%) pacjent otrzymał produkt niezgodny ze specyfikacją (<i>out-of-specification</i>) ide-cel, n=1 (6%) pacjent wymagał drugiej aferezy z powodu niewystarczającej jakości wytworzonego produktu - W dniu 0 pacjentom wstrzyknięto 450×10^6 komórek CAR-T ide-cel - Czas od diagnozy rrMM do wlewu ide-cel: mediana 7,7 lat (zakres: 2,1-16,7) - Czas od leukaferazy do wlewu ide-cel: mediana 7 tygodni (zakres: 7-11) - Czas hospitalizacji w związku z terapią ide-cel: mediana 18 dni (zakres: 16-41)
Informacje dodatkowe	Aby zoptymalizować jakość limfocytów T i optymalną produkcję, wprowadzono okres wypłukiwania przed leukaferazą wynoszący idealnie 7 dni w przypadku leczenia systemowego i terapeutycznych dawek kortykosteroidów systemowych. Po udanej leukaferazie zastosowano terapię pomostową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i z wyboru lekarza. Po dostarczeniu produktu CAR-T, pacjenci byli hospitalizowani i podawano im chemioterapię limfodeplecyjną fludarabiną (30 mg/m²/dzień dożylnie) i cyklofosfamidem (300 mg/m²/dzień dożylnie) od dnia -5 do dnia -3 przed infuzją ide-cel (dzień 0). Steroidy ogólnoustrojowe odstawiono 72 godziny przed podaniem ide-cel. W dniu 0 pacjentom wstrzyknięto 450×10^6 komórek CAR-T ide-cel. Po wlewie wszyscy chorzy otrzymywali profilaktycznie pegfilgrastim w dniu +1. Profilaktycznie podawano również anakinrę 100 mg podskórnie (sc) [antagonista receptora interleukiny-1], codziennie przez 7 dni od dnia 0 do +6 [na podstawie wcześniejszych badań wykazujących zmniejszanie częstości występowania CRS i neurotoksyczności]. Ze względu na ryzyko hipogammaglobulinemii, profilaktycznie podawano ludzkie immunoglobuliny (Octagam® 30 g) dożylnie (iv) w dniu -2 i +6. Wprowadzono również profilaktykę przeciwwakacyjną, podając doustnie sulfametoksazol-trimetoprim i walacyklowir. 4 dni przed i 6 miesięcy po wlewie ide-cel podawano napromieniowane koncentraty erytrocytów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Ocenę CRS i ICANS wykonywano co 4 godziny. CRS i ICANS leczono zgodnie z wytycznymi ASCO dotyczącymi leczenia działań niepożądanych związanych z immunologią w terapii komórkami CAR-T. Ocenę nasilenia CRS wykonywano co 4 godziny po pierwszym epizodzie gorączki. W przypadku CRS stopnia 1, zastosowano nawodnienie dożylne i empiryczne leczenie antybiotykami u pacjentów z neutropenią zgodnie z lokalnymi wytycznymi, a także rozpoczęto badanie możliwego ogniska zakażenia. W przypadku utrzymywania się gorączki przez 72 godziny, podawano dożylnie przeciwciało anti-IL6 tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc., maksymalnie 4 dawki. Deksametazon 10 mg podawano przed każdą dawką tocilizumabu. U pacjentów z niedociśnieniem opornym na nawodnienie i podanie tocilizumabu, oceniano dodanie leków obkurczających naczyń krwionośne i deksametazonu 10 mg dożylnie co 6 godzin, a także postępowanie z pacjentem na oddziale intensywnej terapii (OIT). Wszyscy pacjenci z CRS stopnia 3 lub wyższego będąc leczeni na oddziale intensywnej terapii i otrzymując połączenie tocilizumabu i deksametazonu 10-20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku ICANS w skryningu, ocenę neurologiczną punktu CARTOX-10 wykonywano co 12 godzin od dnia 0 do +14. W przypadku wystąpienia nowych objawów neurologicznych wykonywano pełną ocenę neurologiczną, obejmującą obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, nakłucie lędźwiowe i elektroencefalogram. Leczenie ICANS opierało się na podawaniu deksametazonu dożylnie wszystkim pacjentom z ICANS stopnia 2-4 oraz wybranym pacjentom ze stopniem 1. Siltuximab (Sylvant®), humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-IL-6, pojedyncza dawka 11 mg/kg dożylnie (maksymalna dawka: 1000 mg) będzie podawany jako leczenie drugiej linii w przypadku CRS i ICANS opornych na tocilizumab i deksametazon. Poziomy IL-6 we krwi monitorowano codziennie od dnia 0 do +14.
Populacja	
Kryteria selekcji	Retrospektywna analiza kolejnych (<i>consecutive</i>) pacjentów chorych na rrMM, leczonych wcześniej trzema klasami leków, którzy komercyjnie otrzymali wlew ide-cel w Szpitalu Uniwersyteckim w

Sanoyan 2023

Bernie w Szwajcarii. Kwalifikujący się do leczenia pacjenci mieli progresję choroby (PD), zgodnie z kryteriami IMWG, po ≥ 3 poprzednich liniach leczenia i otrzymali wcześniej ≥ 1 inhibitor proteasomu, 1 lek immunomodulujący i 1 przeciwciało anty-CD38. Dalsze kryteria kwalifikowalności obejmowały stan sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 w momencie wskazania do leczenia i odpowiednią czynność narządów. Nie określono ograniczeń wiekowych. U pacjentów, którzy mogli otrzymać terapię komórkami CAR-T, ide-cel miał pierwszeństwo przed przeciwciałami bispecyficznymi. Retrospektywne zbieranie danych i analiza zostały przeprowadzone zgodnie z lokalnymi przepisami i regulacjami, a wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę.

- Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie badań szpiku kostnego i parametrów serologicznych, zgodnie z wytycznymi IMWG i kryteriami odpowiedzi minimalnej choroby resztkowej (MRD). MRD oceniano na poziomie minimalnej czułość 1 na 10^5 komórek jądrzastych lub wyższej. Ocena toksyczności terapii wykonywana wg kryteriów ASCTC dla toksyczności neurologicznych związanych z CRS i komórkami efektorowymi układu odpornościowego oraz CTCAE dla pozostałych zdarzeń niepożądanych.
- Po uzyskaniu wskazania do leczenia komórkami CAR-T i zatwierdzeniu zwrotu kosztów leczenia, wykonano autologiczną leukaferzę u pacjentów hospitalizowanych. Aby zoptymalizować jakość limfocytów T i optymalną produkcję, wprowadzono okres wypłukiwania wynoszący idealnie 7 dni w przypadku leczenia systemowego i terapeutycznych dawek kortykosteroidów systemowych. Po udanej leukaferze zastosowano terapię pomostową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i z wyboru lekarza.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=16	68,6 (56,7-82,6)	11 (69%)	0-1: 15 (94%) 2-4: 1 (6%)	I: 6 (38%) II: 7 (44%) III: 3 (19%)	5 (31%)	6 (38%)

Przepływ chorych

Całkowity wskaźnik powodzenia produkcji ide-cel wyniósł 88%; jeden (6%) pacjent otrzymał produkt niezgodny ze specyfikacją (OOS), jeden (6%) pacjent wymagał drugiej aferezy z powodu niewystarczającej jakości produkcji. Mediana czasu od aferezy do infuzji ide-cel dla całej kohorty wyniosła 7 (zakres: 7–11) tygodni. Mediana czasu hospitalizacji w związku z podaniem ide-cel wyniosła 18 (zakres: 16–41) dni. Wstępne dane dotyczące odpowiedzi są dostępne od wszystkich 16 pacjentów, ocenianych w pierwszym aspiracie BM wykonanym w medianie 12 (zakres: 10–35) dni po infuzji ide-cel i drugim aspiracie BM po 10–12 tygodniach (ocena po 3 miesiącach). U jednego (6%) pacjenta z przedłużającą się toksycznością hematologiczną, ocena BM po 3 miesiącach została wykonana wcześniej, po 9 tygodniach obserwacji.

Wyniki

Analiza skuteczności, N=16

Odpowiedź na leczenie

- **ORR:** 75% pierwsza odpowiedź, 69% odp. po 3 mies.
- **3-mies. FU:** MRD-neg CR lub sCR: 7 (44%), CR: 1 (6%), VGPR: 3 (19%), PD: 5 (31%).
- 2 pacj. odpowiednio z CR i PR w pierwszej ocenie BM wykazało ujemny status MRD w ocenie po 3 miesiącach
- 4/6 (67%) pacjentów z cytogenetyką wysokiego ryzyka wykazało PD po leczeniu ide-cel, podczas gdy tylko 1/10 (10%) pacjentów z cytogenetyką standardowego ryzyka wykazało PD
- nie zaobserwowano ujemnej korelacji z obecnością choroby pozaszpikowej

Analiza bezpieczeństwa, N=16

- **CRS:** 15 (94%); 1 st.: 88%, 2 st.: 6%, brak 3-4 st.
- mediana czasu do wyst. CRS: 0 dni (zakres: 0-2)
- podanie ≥ 1 dawki toclizumabu: 15 (94%), konieczność dodania deksametazonu: 2 (13%)
- **ICANS:** 1 (6%), konieczność podania siltuksymabu
- wyst. ICANS: 8 dni po wlewie ide-cel
- **hematologiczne AEs:** 100%
- niedokrwistość: 16 (100%), 1 st.: 6%, 2 st.: 31%, 3 st.: 88%

Sanoyan 2023

- neutropenia: 16 (100%), 3 st.: 31%, 4 st.: 69%
- trombocytopenia: 15 (94%), 2 st.: 19%, 3 st.: 19%, 4 st.: 56%
- gorączka neutropeniczna: 11 (69%)
- mediana czasu do wyst. Hematologicznych AEs: w dniu-5 przed podaniem ide-cel dla niedokrwistości (wyst. w trakcie chemioterapii limfodeplecyjnej), w dniu-1 dla neutropenii i w dniu 0 dla trombocytopenii
- mediana czasu trwania: niedokrwistości 35 dni (zakres: 10-177), neutropenii 18 dni (zakres: 2-176), trombocytopenii 60 dni (zakres: 14-184)
- długotrwała toksyczność hematologiczna z niedokrwistością, neutropenią i (lub) trombocytopenią ≥ 3 stopnia, utrzymująca się przez 3 miesiące po wlewie ide-cel: 4/16 (25%)
- u 1 z 6 pacj. wyst. ciężka dwufazowa pancytopenia, z późnym szczytem wykrytym 36 dnia po infuzji ide-cel i trwającym nadal po 11 tygodniach obserwacji; badanie BM wykazało sCR i aplastyczne BM; w momencie tworzenia publikacji pacjent nadal otrzymywał regularne transfuzje, czynniki stymulujące kolonie granulocytów, a także suplementację witaminą B12 i kwasem foliowym
- **zakażenia** z identyfikacją zarażka: 5 (31%)
- **inne częste toksyczności niehematologiczne:** podwyższona aktywność ALT (38%: 19% stopnia 1, 13% stopnia 2, 6% stopnia 3, brak stopnia 4), podwyższona aktywność AST (38%: 31% stopnia 1, 6% stopnia 3, brak stopnia 2/4),
- zapalenie okrężnicy: 1 (6%, stopnia 3),
- rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC): 1 (6%, stopnia 3),
- hepatotoksyczność, zapalenie okrężnicy i DIC ustąpiły do wartości wyjściowych. U jednego pacjenta wystąpiło
- wieloczynnikowe pogorszenie stanu fizycznego pomimo potwierdzonej sCR we wczesnej biopsji BM i braku powikłań infekcyjnych: 1 (6%); na życzenie pacjenta przerwano leczenie wspomagające, a pacjent zmarł 10 tygodni po podaniu ide-cel

Uwagi

- brak

19.9.4.21Sidana 2024Tabela 197. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Sidana 2024*.

Sidana 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne, obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA z US Myeloma Immunotherapy Consortium	Sponsor	Częściowo z grantu NCCI i darowizny od rodziny Hyer, oraz wsparta przez Pentecost Family Myeloma Research Center. F.L.L. z nagród naukowych
Okres obserwacji	mediana: 9,6 mies.		
Ramy czasowe rekrutacji	afereza od 01.05.2022 do 21.06.2022, podany wlew ide-cel		
Liczebność populacji	214		
Cel	ocena rzeczywistych wyników leczenia pacjentów z rrMM i niewydolnością nerek (RI) leczonych ide-cel		
Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)		
Interwencja i komparatory			
Dawkowanie	▪ Podana dawka ide-cel, liczba komórek $\times 10^6$: mediana 406 (zakres: 154-459)		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Sidana 2024

- $\geq 400 \times 10^6$ komórek CAR-T: 120 (56%)
- Terapia pomostowa: 166 (78%)

Informacje dodatkowe

Dawkowanie chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenie toksyczności były zgodne z wytycznymi lokalnymi.

Cyklofosfamid (Cy) 300 mg/m^2 i fludarabina (Flu) 30 mg/m^2 były podawane zgodnie z zatwierdzonym przez FDA standardowym dawkowaniem chemioterapii limfodeplecyjnej w dniach -5, -4 i -3 przed infuzją komórek CAR-T. Wszyscy pacjenci otrzymywali fludarabinę, jednak dawka fludarabiny była dostosowywana zgodnie z protokołem lokalnym. Zarządzanie toksycznością również było zgodne z wytycznymi lokalnymi.

Populacja

Kryteria selekcji

- Retrospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne pacjentów chorych na rrMM z upośledzeniem czynności nerek (RI) i bez niego leczonych ide-cel zgodnie z w ramach komercyjnego dostępu SOC z 11 ośrodków medycznych w US Multiple Myeloma Immunotherapy Consortium. Każdy ośrodek uzyskał niezależną zgodę komisji etycznej i świadomą zgodę zgodnie z wymogami lokalnymi.
- Włączono wszystkich pacjentów z rrMM, u których wykonano aferezę w celu komercyjnego wytworzenia ide-cel do 1 maja 2022 r. i infuzję do 21 czerwca 2022 r. Jeśli produkt CAR-T nie spełniał kryteriów produktu ide-cel, pacjentów leczono zgodnie z protokołem rozszerzonego dostępu. RI zdefiniowano jako $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ w momencie terapii komórkami CAR-T na podstawie równania Cockcrofta-Gaulta. $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ lub dializa zostały zdefiniowane jako ciężki RI. Punkty odcięcia wybrano, na podstawie powszechnie stosowanych punktów odcięcia dla zmniejszenia dawki fludarabiny.
- Cytogenetyka wysokiego ryzyka została zdefiniowana jako obecność $\text{del}(17p)$, $t(4;14)$ i $t(14;16)$ w dowolnym punkcie czasowym przed infuzją komórek CAR-T. Zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność oceniano na podstawie kryteriów ASTCT, a toksyczność hematologiczna oceniano na podstawie CTCAE. Odpowiedź oceniano na podstawie kryteriów IMWG, według uznania badacza, ale ze względu na retrospektywny charakter naszego badania nie wszystkie kryteria IMWG musiały zostać spełnione. Pacjenci, którzy zmarli z powodu toksyczności, są uwzględniani w ocenie odpowiedzi i uważani za nieodpowiadających. Pacjenci z niewystarczającą obserwacją, niemożliwą do oceny chorobą lub w przypadku których dane dotyczące odpowiedzi nie były dostępne, nie są uwzględniani w populacji podlegającej ocenie odpowiedzi.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Obecność choroby pozaszpikowej	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=214	64 (36-83)	128 (60%)	2-4: 35/206 (17%)	I: 36 (22%) II: 83 (51%) III: 44 (27%)	96 (45%)	62 (33%)

Przebieg chorych

- W analizie uwzględniono N=214 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel. Dla takiej samej liczby chorych przedstawiono wyjściową charakterystykę.

Wyniki

Analiza skuteczności, N=

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
Najlepsza odpowiedź:		
▪ ORR: 93% dla $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$, 82% dla $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$ ▪ sCR lub CR: 61% dla $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$, 49% dla $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$	Mediana 9 (95% CI: 5,8; NO) dla $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$, 8 (95% CI: 6,5; 9,3) dla $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$	Mediana NO (95% CI: NO; NO) dla $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$, 15,5 (95% CI: 12,9; NO) dla $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$

Analiza bezpieczeństwa, N=214

- CRS: 82 (85%), ≥ 3 st.: 6 (3%)
- ICANS: 41 (20%), ≥ 3 st.: 13 (6%)
- Hospitalizacje, mediana (zakres) [dni]: 9 (5-69)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Sidana 2024

- Pobyt na OIOM, n (%): 19 (9%)
- Użycie tocilizumabu: 149 (70%)
- Użycie kortykosteroidów: 61 (29%)
- Użycie anakinry: 10 (5%)
- Zakażenia: 69 (32%)
- Toksyczność hematologiczna w okresie 90 dni:
- W dniu 7:
 - Niedokrwistość ≥ 3 st.: 58 (27%)
 - Neutropenia ≥ 3 st.: 143 (70%)
 - Trombocytopenia ≥ 3 st.: 105 (49%)
- W dniu 30:
 - Niedokrwistość ≥ 3 st.: 39 (19%)
 - Neutropenia ≥ 3 st.: 76 (37%)
 - Trombocytopenia ≥ 3 st.: 94 (45%)
- W dniu 60:
 - Niedokrwistość ≥ 3 st.: 32 (19%)
 - Neutropenia ≥ 3 st.: 44 (26%)
 - Trombocytopenia ≥ 3 st.: 58 (35%)
- W dniu 90:
 - Niedokrwistość ≥ 3 st.: 16 (9%)
 - Neutropenia ≥ 3 st.: 24 (13%)
 - Trombocytopenia ≥ 3 st.: 41 (23%)
- Leczenie towarzyszące:
 - G-CSF: 162 (76%)
 - Agonista TPO: 35 (17%)
 - Boost komórek macierzystych: 8 (4%)

Uwagi

- brak

19.9.4.22 Wesson 2024Tabela 198. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Wesson 2024.

Wesson 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 4 ośrodki w USA	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Okres obserwacji	wczesny FU 29 dni po wlewie, i 3 mies. po wlewie		
Ramy czasowe rekrutacji	wlew ide-cel od 05.2021 do 04.2023		
Liczebność populacji	90		
Cel	ocena wczesnego profilu toksyczności komercyjnych leków ide-cel i cilta-cel w rzeczywistej populacji chorych na rMM, ze szczególnym uwzględnieniem CRS i ICANS, a także zbadanie przyczyn wczesnej śmiertelności bez nawrotu (NRM, <i>non-relapse mortality</i>) w celu oceny rzeczywistego czasu trwania konieczności monitorowania chorych po podaniu standardowej terapii CAR-T		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wesson 2024

Punkty końcowe	bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi)				
Interwencja i komparatory					
Dawkowanie	- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel - Chemioterapia limfodeplecyjna: fludarabina/cyklofosfamid: 72 (80%); bendamustyna: 18 (20%) - Brak informacji na temat stosowania terapii pomostowej				
Informacje dodatkowe	Chemioterapia limfodeplecyjna: cyklofosfamid 300 mg/m² plus fludarabina 30 mg/m² w dniach 5, 4 i 3 lub bendamustyna w dawce 90 mg/m² była podawana w dniach 4, 3 przed wlewem komórek CAR-T. Dawka fludarabiny została dostosowana do klirensu kreatyniny zgodnie z wytycznymi lokalnymi. Profilaktyka chorób zakaźnych, stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii i leczenie CRS i ICANS były zgodne z wytycznymi lokalnymi. Ogólne wytyczne dotyczące leczenia opierały się na protokołach lokalnych zgodnie z wcześniej opublikowanymi wytycznymi.				
Populacja					
Kryteria selekcji	- Wieloośrodkowa retrospektywna analiza dorosłych pacjentów z rrMM, którzy otrzymali komercyjną terapię komórkami CAR-T w okresie od 1 maja 2021 r. do 30 czerwca 2023 r. Badanie obejmowało 4 duże ośrodki akademickie w Stanach Zjednoczonych. Wszystkie ośrodki uzyskały zgodę lokalnej komisji etycznej, a badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską. Dane zostały wyodrębnione w jednym punkcie czasowym w każdym ośrodku. - CRS i ICANS klasyfikowano zgodnie z kryteriami ASTCT. Toksyczności hematologiczne klasyfikowano zgodnie z CTCAE. Odpowiedzi na terapię oceniano przy użyciu kryteriów IMWG. Śmiertelność bez nawrotu (NRM) definiowano jako zgon z przyczyn innych niż postęp choroby i zgłaszano jako 30. dzień NRM i 90. dzień NRM. Okres zbierania danych wynosił 90 dni po wlewie.				
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (IQR)	Wcześniejsze leczenie
N=90	63 (58-70)	47 (52%)	0-1: 82 (91%)	6 (5-8)	Auto-HSCT: 42 (81%) Allo-HSCT: 0 (0%) Anty-BCMA: 5 (10%)
Przeływ chorych	Leukaferesa z zamiarem wytworzenia produktu CAR-T: N=157 - nie przystąpienie do wlewu CAR-T: N=28 - progresja choroby/zon przed wlewem: n=11 - oczekiwanie na wlew w momencie odcięcia danych: n=17 Otrzymanie wlewu CAR-T: N=129 - Otrzymanie ide-cel: N=90 - Otrzymanie cilta-cel: N=39 [nie uwzględniony w raporcie – nie stanowi komparatora]				
Wyniki					
Analiza skuteczności, N=90					
Odpowiedź na leczenie					
- ORR w D30: 88% ≥CR w D30: 24% - ORR w D90: 82% ≥CR w D30: 49% - Zgon: 1					
Analiza bezpieczeństwa, N=90					
- CRS: 71 (79%) - Czas do wyst., mediana (IQR) [dni]: 1 (1-2) - Czas trwania, mediana (IQR) [dni]: 1 (0-3)					

Wesson 2024

- Rozwój pomiędzy dniami 15-30: 0
- CRS ≥ 3 stopnia: 3 (3%)
- Czas do wyst., mediana (IQR) [dni]: 1 (1-2)
- **ICANS**: 24 (27%)
- Czas do wyst., mediana (IQR) [dni]: 2 (1-3)
- Czas trwania, mediana (IQR) [dni]: 1 (0-5)
- Rozwój pomiędzy dniami 15-30: 3 (3%)
- CRS ≥ 3 stopnia: 2 (3%)
- Czas do wyst., mediana (IQR) [dni]: 2 (1-3)
- **Użycie tocilizumabu**, ≥ 1 dawka: 60 (67%)
- Liczba użytych dawek, mediana (IQR): 1 (1-3)
- **Użycie sterydów**, ≥ 1 dawka: 22 (24%)

Cytopenie:

- Niedokrwistość ≥ 3 stopnia D14: 13 (14%)
- Trombocytopenia ≥ 3 stopnia D14: 31 (34%)
- Neutropenia ≥ 3 stopnia D14: 54 (60%)
- Niedokrwistość ≥ 3 stopnia D30: 19 (21%)
- Trombocytopenia ≥ 3 stopnia D30: 44 (49%)
- Neutropenia ≥ 3 stopnia D30: 38 (43%)

Leczenie towarzyszące:

- Transfuzja RBC: 21 (23%)
- Transfuzja płytek krwi: 22 (24%)
- GCSF pomiędzy D15-30: 36 (40%)

Zakażenia:

- Bakteryjne: Clostridioides difficile [6], bakteryjne zapalenie zatok [2], zakażenie krwiobieg MRSA [4], VRE [2], Pseudomonas [2], ESBL Klebsiella [1]
- Bakteryjne zakażenie dróg moczowych Enterococcus [1], Enterobacter [0], Escherichia coli [1]
- Wirusowe: zakażenie górnych dróg oddechowych Rynowirus [6], paragrypa [1], COVID-19 [1], Koronawirus inny niż COVID [2], Wirus BK [1]
- Grzybicze: 0

Uwagi

- brak

19.9.4.23Zanwar 2024Tabela 199. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Zanwar 2024*.

Zanwar 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	RWE, retrospektywne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 11 ośrodków w USA	Sponsor	Brak istotnego finansowania do ujawnienia na potrzeby tego badania
Okres obserwacji	mediana: 18,2 mies. (95% CI: 17; 19,3)		
Ramy czasowe rekrutacji	wlew ide-cel od 01.05.2021 do 30.06.2024		

Zanwar 2024

Liczebność populacji 351 [EMD: 84, brak EMD: 267]

Cel ocena wpływu choroby pozaszpikowej na wyniki leczenia ide-cel

Punkty końcowe bezpieczeństwo, skuteczność (ocena odpowiedzi, PFS, OS)

Interwencja i komparatory

- Dawkowanie**
- Brak informacji o wielkości dawki podawanego produktu ide-cel
 - Skupiono się na ocenie wpływu choroby pozaszpikowej na wyniki leczenia ide-cel
 - Terapia pomostowa: 262 (75%)

Informacje dodatkowe –

Populacja

- Kryteria selekcji**
- Populacja badawcza obejmowała pacjentów z rrMM, którzy byli poddawani ocenie pod kątem obecności choroby pozaszpikowej (EMD) i otrzymywali ide-cel w 11 amerykańskich ośrodkach akademickich w okresie od maja 2021 r. do kwietnia 2023 r. Badanie to zostało zatwierdzone przez odpowiednie komisje etyczne, uzyskano świadomą zgodę zgodnie z wytycznymi odpowiednich komisji etycznych, a badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską.
 - Odpowiedź została oceniona przez leczących badaczy na podstawie kryteriów IMWG, ale ze względu na retrospektywny charakter naszego badania nie było wymagane spełnienie wszystkich kryteriów IMWG. U pacjentów z chorobą oligo/niewydzielniczą można było ocenić całkowitą odpowiedź lub progresję na podstawie parametrów immunofiksacji, szpiku kostnego i obrazowania według uznania badacza. Mierzalną chorobę resztkową (MRD) określono za pomocą cytometrii przepływowej lub clonoSEQ®, zgodnie z praktyką instytucjonalną, przy czułości co najmniej 10^{-5} komórek jądrazastych. Pacjentów, którzy zmarli przed oceną odpowiedzi, uznano za nieodpowiadających na leczenie.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania choroby wg R-ISS	Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (zakres)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne
N=351	62 i 66 (55-71)*	202 (57%)	0-1: 287 (82%)	III: 53/256 (21%)	6 (5-8)	99/308 (32%)

*62 (zakres: 55-69) w podgrupie EMD (N=84) i 66 (zakres: 59-71) w podgrupie bez EMD (N=267)

- Przebieg chorych**
- W analizie uwzględniono N=351 pacjentów, którzy otrzymali wlew ide-cel. Dla takiej samej liczby chorych przedstawiono wyjściową charakterystykę (w podziale na podgrupy z obecnością lub bez EMD).

Wyniki

Analiza skuteczności, N=351

Odpowiedź na leczenie	PFS	OS
- ORR w 30 d: 58% dla EMD, 69% dla nie-EMD ($p=0,1$ między podgr.) $\geq$CR w 30 d: 16% (12/77) dla EMD, 24% (61/253) dla nie-EMD ($p=0,11$) - Odpowiedź PR lub CR w PET w 30 d: 24/45 (54%) - ORR w 90 d: 52% dla EMD, 82% dla nie-EMD ($p<0,001$) - Obecność EMD była niezależnym czynnikiem prognostycznym niższego ORR w 90. Dniu - Odpowiedź PR lub CR w PET w 90 d: 35/69 (51%) - Ujemny status MRD w 30 d: 84% dla EMD, 74% dla nie-EMD - Ujemny status MRD w 90 d: 60% dla EMD, 77% dla nie-EMD	Mediana 9,1 mies. (95% CI: 7,6; 10,7); 18-mies. PFS: 28%	Mediana 26,9 mies. (95% CI: 24,2; NO); 18-mies. OS: 60%

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Zanwar 2024

Analiza bezpieczeństwa, N=351

- CRS ≥ 3 st.: 2 (2%) dla EMD, 4 (1,5%) dla nie-EMD
- CRS ≥ 2 st.: 24 (29%) dla EMD, 59 (22%) dla nie-EMD
- ICANS ≥ 3 st.: 1 (1%) dla EMD, 13 (5%) dla nie-EMD
- ICANS ≥ 2 st.: 8 (10%) dla EMD, 20 (8%) dla nie-EMD
- Użycie tocilizumabu: 57 (68%) dla EMD, 187 (70%) dla nie-EMD
- Użycie sterydów: 32 (38%) dla EMD, 83 (31%) dla nie-EMD
- Użycie anakinry: 7 (8%) dla EMD, 15 (6%) dla nie-EMD
- Zakażenia: 36 (43%) dla EMD, 87 (33%) dla nie-EMD
- Pobyt na OIOM: 6 (7%) dla EMD, 17 (6%) dla nie-EMD
- Użycie GCSF: 61 (73%) dla EMD, 209 (78%) dla nie-EMD
- Użycie agonisty receptora TPO: 13 (15%) dla EMD, 36 (13%) dla nie-EMD
- Boost komórek macierzystych: 12 (14%) dla EMD, 11 (4%) dla nie-EMD
- Mediana ANC w 30 dni (zakres): 1,6 (0,9-2,6) dla EMD, 1,5 (0,9-3,1) dla nie-EMD
- Neutropenia w 30 d: 69% dla EMD, 67% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: odpowiednio 34% i 33%
- Stężenie hemoglobiny w 30 d, mediana (IQR): 8,9 (7,9-10,4) dla EMD, 9,8 (8,2; 10,2) dla nie-EMD
- Niedokrwistość w 30 d: 92% dla EMD, 86% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: odpowiednio 26% i 19%
- Liczba płytek krwi w 30 d, mediana (IQR): 59 (23-127) dla EMD, 64 (26-118) dla nie-EMD
- Trombocytopenia w 30 d: 91% dla EMD, 87% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: odpowiednio 54% i 43%
- Liczba ANC w 90 d, mediana (IQR): 1,9 (1,2-3,8) dla EMD, 2,5 (1,6-3,9) dla nie-EMD
- Neutropenia w 90 d: 51% dla EMD, 39% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: 21% i 9%
- Stężenie hemoglobiny w 90 d, mediana (IQR): 9,8 (8,6-11,2) dla EMD, 10,9 (9,5-12,3) dla nie-EMD
- Niedokrwistość w 90 d: 83% dla EMD, 68% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: 9% i 8%
- Liczba płytek krwi w 90 d, mediana (IQR): 107 (46-204) dla EMD, 131 (64-182) dla nie-EMD
- Trombocytopenia w 90 d: 74% dla EMD, 62% dla nie-EMD, ≥ 3 st.: 30% i 19%

Uwagi

- brak

19.9.5 Badania wykorzystane w porównaniach pośrednich

19.9.5.1 KarMMa-RW

Tabela 200. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KarMMa-RW.

KarMMa-RW (Jagannath 2021)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Międzynarodowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Ocena jakości	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IV A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe ¹	Sponsor	bluebird bio i Celgene, spółka Bristol-Myers Squibb
1 nie podano liczby ośrodków, dane, dotyczące pacjentów uwzględnionych w analizach, zaczerpnięto z następujących źródeł: dokumentacja medyczna z wybranych ośrodków klinicznych zlokalizowanych w Ameryce Północnej i Europie, amerykański rejestr Connect® MM Registry oraz inne, zewnętrzne bazy danych (COTA, Flatiron, GRN, M2Gen).			
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 10,2 miesiąca (DCO: 30.10.2019)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby.		

KarMMa-RW (Jagannath 2021)**Analiza
statystyczna**

W celu dopasowania porównywanych kohort (kohorta włączona do niniejszego badania vs kohorta z badania KarMMa), zastosowano metodę *propensity score trimmed stabilized inverse probability treatment weighting*. W modelowaniu uwzględniono następujące zmienne (wybrane na podstawie ich istotności statystycznej i znaczenia klinicznego): wiek; wyjściowe stężenie albuminy; liczba wcześniejszych schematów leczenia; liczba wcześniejszych schematów leczenia na rok; klirens kreatyniny; oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciała anty-CD38; obecność zmian kostnych oraz wyjściowe stężenie wapnia. W przypadku brakujących danych, stosowano wielokrotną imputację.

Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której kohorty dopasowywano za pomocą techniki *propensity score matching*. Skutkowało to wybraniem z obu kohort podgrup chorych o najbardziej zbliżonych charakterystykach demograficznych i klinicznych. Wyodrębnione w ten sposób populacje porównywano jedynie w ramach analizy wrażliwości, ze względu na ich ograniczoną liczebność, wahającą się od 76 do 80 chorych dla każdej z grup (różnice wynikają z zastosowania wielokrotnej imputacji, generującej wiele zestawów danych wykorzystywanych w dopasowaniu).

W analizie ORR i $\geq$ VGPR wykorzystano regresję Poissona, a w analizie PFS, OS i DoR – model proporcjonalnych hazardów Coxa.

Ocenę jakości dostępnych danych oraz rozkład charakterystyk wyjściowych pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej analizowano z wykorzystaniem statystyk opisowych. Zmienne ciągłe przedstawiano jako średnia z odchyleniem standardowym i 95% przedziałem ufności, mediana z rozstępem międzykwartylowym i zakres. Zmienne kategoryjne raportowano jako liczba i odsetek pacjentów oraz 95% przedział ufności.

Jako wartość istotnie statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (test dwustronny), nie korygowano poziomu istotności dla porównań wielokrotnych.

Dla ORR i PFS, zaplanowano przeprowadzenie analiz w podgrupach, wyróżnionych pod względem płci, wieku, statusu oporności na dwie klasy leków (lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu), liczby wcześniejszych linii leczenia na rok.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) – odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź częściowa lub lepsza, zgodnie z kryteriami IMWG

Drugorzędowe punkty końcowe:**Punkty
końcowe**

- Odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR, z ang. *Complete Response Rate*)
- Odsetek pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR, z ang. *Very Good Partial Response*) lub lepszą
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*)
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*)
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*)
- Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, z ang. *Time To Response*)

Interwencja i komparatory

Pacjenci otrzymywali standardowe terapie stosowane w leczeniu nawracającego lub opornego szpiczaka plazmocytowego, po otrzymaniu leku immunomodulującego inhibitora proteasomu i przeciwciała anty-CD38, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie i Ameryce Północnej

W analizowanej kohorcie pacjenci otrzymali 94 różne schematy leczenia

Trzy najczęściej stosowane schematy leczenia to:

- Karfilzomib, pomalidomid, deksametazon: 8,4% (n=16)
- Elotuzumab, lenalidomid, deksametazon: 5,3% (n=10),
- Karfilzomib, cyklofosfamid, deksametazon: 4,7% (n=9).

Ponadto, u ≥ 5 pacjentów zastosowano również:

- Karfilzomib, deksametazon: 2,6% (n=5)
- Cisplatyna, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd: 2,6% (n=5)
- Daratumumab, deksametazon, lenalidomid: 2,6% (n=5)
- Daratumumab, deksametazon, pomalidomid: 2,6% (n=5)

KarMMa-RW (Jagannath 2021)**Populacja**

Na podstawie zintegrowanych danych, zaczerpniętych z następujących źródeł: dokumentacja medyczna z wybranych ośrodków klinicznych zlokalizowanych w Ameryce Północnej i Europie, amerykański rejestr Connect® MM Registry oraz inne, zewnętrzne bazy danych (COTA, Flatiron, GRN, M2Gen).

I etap (wybór szerokiej kohorty chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym):

- Rozpoznanie szpiczaka plazmocytowego
- Wiek ≥ 18 lat
- Wcześniejsze leczenie ≥ 3 schematami leczenia¹, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38 (otrzymane 16 listopada 2015 r. lub później, czyli w dniu rejestracji daratumumabu przez FDA). Leczenie indukcyjne z lub bez przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych oraz z lub bez terapii podtrzymującej uznawano za jeden schemat leczenia.
- Każdy schemat powinien być stosowany przez ≥ 2 następujące po sobie cykle leczenia, z wyjątkiem sytuacji, gdy najlepszą odpowiedzią dla danego schematu była progresja choroby.

II etap (wybór kohorty chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, ze stwierdzoną opornością na ostatnią terapię):

- Oporność na ostatni schemat leczenia przeciwszpiczakowego stosowany przed włączeniem do badania (oporność definiowano jako stwierdzenie udokumentowanej progresji choroby podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku).

III etap (wybór kohorty pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano kolejną terapię, po stwierdzeniu oporności na poprzedni schemat leczenia)

- Otrzymanie ≥ 1 terapii, po stwierdzeniu oporności na poprzedni schemat leczenia

IV etap (wybór kohorty o charakterystykach zbliżonych do populacji badania *KarMMa* [eligible MMRM cohort]²):

- Choroba mierzalna (definiowana jako stężenie białka monoklonalnego $\geq 1,0$ g/dl w surowicy i ≥ 200 mg w dobowej zbiórce moczu i/lub poziom wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy ≥ 10 mg/dl, przy nieprawidłowym stosunku łańcuchów lekkich)
- ≥ 1 udokumentowaną ocenę zaawansowania choroby, prowadzoną po wystąpieniu oporności na poprzednio stosowane leczenie lub udokumentowany zgon, któregośkolwiek wystąpi wcześniej
- Rozpoczęcie stosowania kolejnej terapii 30.09.2018 lub wcześniej
- Wcześniejsze otrzymanie terapii anti-BCMA lub terapii genowej
- Odosobniony guz plazmocytowy, bez dowodów na obecność choroby mierzalnej
- Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez szpiczaka plazmocytowego
- Aktualnie lub w historii: klinicznie istotna patologia ośrodkowego układu nerwowego
- Aktualnie lub w historii: białaczka plazmocytoza
- Kolejny nowotwór pierwotny, wymagający leczenia w ciągu ostatnich 3 lat, bez osiągnięcia całkowitej remisji
- Nieadekwatna czynność nerek /lub szpiku kostnego
- Utrzymujące się choroby wątroby, serca i płuc
- Stan sprawności wg ECOG ≥ 2 w momencie oceny wyjściowej, tj. wystąpienia oporności na ostatnią linię leczenia

1 ≥ 3 wcześniejsze schematy leczenia powinny być zastosowane przed dniem 30 września 2018 r., co ma zapewnić wystarczający okres obserwacji.

2 Na tym etapie selekcji zastosowano bardziej szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zgodne z wymaganiami określonymi na etapie rekrutacji pacjentów do badania *KarMMa*

Charakterystyka populacji ¹	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania klinicznego wg R-ISS, n (%)
Kohorta kwalifikująca się do <i>KarMMa</i> ² , N=190	64,0 (35,0–91,0)	111 (58,4%)	0: 29 (15,3%) 1: 72 (37,9%) Brak danych: 89 (46,8%)	II: 50 (26,3%) III: 7 (3,7%) Nie do oceny: 133 (70,0%)

KarMMa-RW (Jagannath 2021)

Charakterystyka populacji ¹	Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)	Liczba wcześniejszych schematów leczenia, n (%)	Choroba oporna na dwie klasy leków ³	Choroba oporna na trzy klasy leków ⁴
Kohorta kwalifikująca się do KarMMa ² , N=190	5,0 (3,0–12,0)	3: 44 (23,2%) 4: 43 (22,6%) 5: 45 (23,7%) 6: 21 (11,1%) ≥7: 37 (19,5%)	102 (53,7%)	82 (43,2%)
1 w publikacji przedstawiono również charakterystyki wyjściowe dla szerokiej kohorty chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (N=1171), jednak populacja ta nie była istotna dla porównania wykorzystanego w analizie własnej, dlatego nie ekstrahowano danych dla tej kohorty. 2 opisywana przez autorów jako: <i>eligible RRMM cohort</i>. 3 lek Immunomodulujący i inhibitor proteasomu 4 lek Immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38.				

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (badanie bez grupy kontrolnej).

Przepływ chorych	Na podstawie zintegrowanych danych, zaczerpniętych z następujących źródeł: dokumentacja medyczna z wybranych ośrodków klinicznych zlokalizowanych w Ameryce Północnej i Europie, amerykański rejestr Connect® MM Registry oraz inne, zewnętrzne bazy danych (COTA, Flatiron, GRN, M2Gen).			
	wybór szerokiej kohorty chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym			N=1949
	wybór kohorty chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, ze stwierdzoną opornością na ostatnią terapię			N=1171
	wybór kohorty pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano kolejną terapię, po stwierdzeniu oporności na poprzedni schemat leczenia			N=528 ¹
	wybór kohorty o charakterystykach zbliżonych do populacji badania KarMMa [<i>eligible MMRM cohort</i>]			N=190
	populacja uwzględniona w analizie głównej, porównywana z populacją z badania KarMMa			N=190
	zakończenie udziału w badaniu przed datą odcięcia danych (30.10.2019), z powodu zgonu			108 (56,8%)
1 na tym etapie wykluczono 643 chorych, którzy nie otrzymali kolejnej linii leczenia, po stwierdzeniu oporności na poprzedni schemat: z powodu zgonu (n=441) lub braku dalszej obserwacji (n=202).				

Najważniejsze wyniki**Analiza skuteczności**

W publikacji nie przedstawiono wyników surowych, dostępne były jedynie wyniki analizy skorygowanej, w której dopasowywano kohortę z badania KarMMa-RW oraz wybrane populacje z badania KarMMa. Poniżej przedstawiono wyniki ze strony kohorty niniejszego badania (KarMMa-RW), po przeprowadzeniu dopasowania z populacją leczoną ide-cel z KarMMa oraz z podgrupą leczoną ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T z badania KarMMa, za pomocą metody *propensity score trimmed stabilized inverse probability treatment weighting*.

Kohorta o charakterystykach zbliżonych do populacji badania KarMMa [<i>eligible MMRM cohort</i>] N=190	
Punkt końcowy	dopasowana do podgrupy leczona ide-cel w dawce docelowej równej 450×10^6 kom. CAR+ T z badania KarMMa
	dopasowana do kohorty leczonej ide-cel z badania KarMMa

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

KarMMa-RW (Jagannath 2021)			
ORR (95% CI), %		32,2% (24,4; 42,3)	31,4% (25,0; 39,4%)
odsetek $\geq$ VGPR (95% CI), %		13,7% (8,6; 21,9)	13,5% (9,1–20,1)
PFS, mediana mies.]		3,5 ¹	3,5
OS	mediana [mies.]	14,7 ²	14,2
	12-mies. OS, %	56%	53%
DoR, mediana (95% CI) [mies.]		9,0 (7,5; 10,5) [N=58 ³]	-
TTR, mediana ¹ (zakres) [mies.]		1,1 (0,2-8,6), [N=58 ³]	-
¹ mediana okresu obserwacji: 11,1 mies. (zakres: 0,2-24,0); ² mediana okresu obserwacji wśród wciąż żyjących pacjentów 15,0 mies. ³ liczebność grupy uwzględnionej w analizie, tj. pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (odpowiedź częściowa, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź całkowita lub rygorystyczna odpowiedź całkowita);			

Analizy dodatkowe

Analiza wrażliwości, w której kohorty z badań *KarMMa-RW* oraz *KarMMa* dopasowano za pomocą metody *propensity score matching*, uwzględniając tym samym w porównaniu podgrupy wymienionych kohort o najbardziej zbliżonych charakterystykach wyjściowych

- Wyniki dla kohorty *KarMMa-RW* dopasowanej za pomocą PSM (N=76-80); ORR: 29,4% (95% CI: 20,2; 42,8)

Uwagi	
▪ Celem badania było opisanie cech demograficznych, charakterystyki klinicznej choroby oraz zastosowanych schematów leczenia wraz z wynikami klinicznymi dla rzeczywistej populacji pacjentów z rrMM, o charakterystykach zbliżonych do populacji włączonej do badania klinicznego <i>KarMMa</i> (NCT03361748). Zaplanowano porównanie wyników klinicznych dla rzeczywistej kohorty pacjentów z rrMM leczonej dostępnymi terapiami standardowymi w ramach niniejszego badania oraz populacji leczonej ide-cel w badaniu <i>KarMMa</i>. ▪ W publikacji <i>Jagannath 2021</i> opisano zarówno metodykę i wyniki badania <i>KarMMa-RW</i>, jak i skorygowane porównanie pośrednie ide-cel vs SoC, przeprowadzone na podstawie danych pacjentów włączonych do badań <i>KarMMa-RW</i> i <i>KarMMa</i>. ▪ Ze względu na fakt, że jednym z głównych celów badania <i>KarMMa-RW</i> było zestawienie jego wyników z wynikami badania <i>KarMMa</i>, w publikacji nie były dostępne jego surowe wyniki surowych, a jedynie wyniki skorygowane, wykorzystane we wspomnianym porównaniu. ▪ Ocena jakości (NICE): 6/8 (1+, 2+, 3+, 4+, 5-, 6-, 7+8+; punktów ze względu na retrospektywny charakter badania oraz brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny) ▪ Badanie wykorzystano również w porównaniu pośrednim, przedstawionym w analizie <i>Maciel 2024</i>.	

19.9.5.2 MAMMOTH

Tabela 201. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *MAMMOTH*.

MAMMOTH (Gandhi 2019)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Ocena jakości	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IV A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (14 ośrodków w USA)	Sponsor	Brak zewnętrznych źródeł finansowania

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

MAMMOTH (Gandhi 2019)

Okres obserwacji	Mediana obserwacji (dla żyjących pacjentów): 10,6 miesiąca (zakres: 1,9-42,3) ¹
1	okres obserwacji dotyczy czasu mierzonego od spełnienia kryteriów włączenia do badania, tj. stwierdzenia oporności na terapię z przeciwciałem anti-CD38.
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby.
Analiza statystyczna	Odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG. Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) obliczono, sumując odsetki częściowej odpowiedzi (PR) oraz odpowiedzi co najmniej bardzo dobrej częściowej ($\geq$ VGPR). Porównania zmiennych kategoryjnych pomiędzy dwiema lub większą liczbą grup przeprowadzono za pomocą testu chi-kwadrat, a dla zmiennych ciągłych – za pomocą nieparametrycznego testu Kruskala-Wallisa. W analizie przeżycia całkowitego (OS) wykorzystano metodę Kaplana-Meiera (analiza dla populacji ogólnej oraz dla wybranych podgrup). Porównania OS i PFS pomiędzy grupami wykonano za pomocą testu log-rank. Następnie przeanalizowano czynniki (charakterystyka pacjenta, cechy kliniczne choroby i czynniki związane z leczeniem) wpływające na OS, stosując wieloczynnikową analizę proporcjonalnych hazardów Coxa. W analizie uwzględniono takie zmienne, jak wiek, płeć, nieprawidłowości cytogenetyczne, kategoria oporności na zastosowane leczenie (zgodnie z powyższą definicją), zastosowane przeciwciało monoklonalne anti-CD38 (isatuksymab vs. daratumumab), czynność nerek oraz poziom LDH (w momencie rozpoczęcia terapii przeciwciałem anti-CD38). Jako poziom istotności przyjęto wartość $p \leq 0,05$ (test dwustronny).
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>) – czas mierzony od spełnienia kryteriów włączenia do badania, tj. stwierdzenia oporności na terapię z przeciwciałem anti-CD38, do zgonu lub do daty ostatniej obserwacji. • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>) – czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu (ocena prowadzona wśród pacjentów, którzy otrzymali kolejne leczenie, po stwierdzeniu oporności na terapię przeciwciałem anti-CD38) • Odpowiedź na leczenie, oceniana zgodnie z kryteriami IMWG (ocena prowadzona wśród pacjentów, którzy otrzymali kolejne leczenie, po stwierdzeniu oporności na terapię przeciwciałem anti-CD38)
Interwencja i komparatory	
249 pacjentów otrzymali różne schematy leczenia standardowego (SoC) ¹ , stosowane po stwierdzeniu oporności na schemat zawierający przeciwciało anti-CD38:	
▪ 57 pacjentów otrzymało dowolny schemat leczenia zawierający daratumumab, w tym: daratumumab + lek immunomodulujący (n=41), daratumumab + inhibitor proteasomu (n=13) ▪ 19 pacjentów otrzymało elotuzumab + lek immunomodulujący ▪ 68 pacjentów otrzymało dowolny schemat leczenia zawierający karfilzomib, w tym: karfilzomib + lek immunomodulujący (n=34), karfilzomib + lek alkilujący (n=19) ▪ 90 pacjentów otrzymało dowolny schemat leczenia zawierający lek alkilujący (n=90) ▪ 24 pacjentów otrzymało schemat leczenia PACE-podobny² ▪ 15 pacjentów otrzymało schemat leczenia zawierający bendamustynę	
1	dotyczy pierwszej linii leczenia otrzymanej po stwierdzeniu oporności na schemat leczenia zawierający przeciwciało anti-CD38.
2	schemat PACE to: cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd;
Populacja	
Dane zbierano w okresie od stycznia 2017 do czerwca 2018	
Do badania włączano pacjentów leczonych w jednym z 14 ośrodków uczestniczących (ośrodki akademickie, w USA), spełniających następujące kryteria:	
Kryteria włączenia	▪ Objawowy szpiczak plazmocytowy ▪ Stosowanie daratumumabu lub isatuksymabu w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego RRMM¹ (czas trwania leczenia: ≥ 4 tygodnie), jako ostatnia linia leczenia przed włączeniem do badania

MAMMOTH (Gandhi 2019)

- Oporność na daratumumab lub izatuksymab, stosowane w ostatniej linii leczenia (oporność definiowano jako: udokumentowana progresja choroby, definiowana zgodnie z kryteriami IMWG, występująca podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku)

Kryteria wykluczenia	Z badania wykluczono pacjentów z wciąż trwającą odpowiedzią na leczenie zawierające przeciwciało anti-CD38 oraz pacjentów, którzy zakończyli leczenie przeciwciałem anti-CD38 z przyczyn innych niż progresja choroby.					
1	leczenie mogło być stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej lub w ramach badania klinicznego, wymagano, aby leczenie stosowano w ramach terapii choroby odpornej lub nawrotowej, tzn. nie mogło to być leczenie pierwszej linii szpiczaka plazmocytozowego					
Charakterystyka populacji ¹	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)	Oporność na inhibitor proteasomu, n (%)	Oporność na lek immunomodulujący, n (%)	Oporność na przeciwciało monoklonalne, n (%)
Kohorta leczona, N=249	65 (27-90)	135 (54,2%)	5 (2-17)	Bortezomib: 172 (69,1%) Iksazomib: 31 (12,4%) Karfilzomib: 116 (46,6%)	Talidomid: 20 (8,0%) Lenalidomid: 193 (77,5%) Pomalidomid: 162 (65,1%)	Elotuzumab: 29 (11,6%) Daratumumab: 230 (92,4%) Izatuksymab: 19 (7,6%)
1	w publikacji przedstawiono również charakterystyki wyjściowe dla populacji ogólnej, bez względu na otrzymane leczenie (N=275), jednak populacja ta nie była istotna dla porównania wykorzystanego w analizie własnej, dlatego nie ekstrahowano danych dla tej kohorty.					

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (badanie bez grupy kontrolnej).

Przebieg chorych

- Do badania włączono 275 pacjentów
- Większość pacjentów (249/275, 90%) otrzymało co najmniej jedną linię leczenia, po stwierdzeniu oporności na leczenie schematem zawierającym przeciwciało anti-CD38
- Od momentu włączenia do badania, mediana okresu obserwacji, dla wciąż żyjących pacjentów wyniosła 10,6 miesiąca (zakres: 1,9; 42,3 mies.).

Najważniejsze wyniki

Analiza skuteczności

Punkt końcowy	Kohorta leczona, N=249
ORR, n (%)	78 (31,3%) ¹
PFS, mediana [mies.]	3,4 (2,8; 4,0)
OS, mediana [mies.]	9,31 (8,1; 10,6)
1	dotyczy odpowiedzi na pierwszą linię leczenia otrzymaną po stwierdzeniu oporności na schemat leczenia zawierający przeciwciało anti-CD38, w tym u 66 (26,5%) chorych najlepszą odpowiedź na leczenie to progresja choroby, u 84 (33,7%) – choroba stabilna, u 51 (20,5%) – PR, u 22 (8,8%) – VGPR, u 5 (2,0%) – CR/sCR, u pozostałych 21 osób ocena była niemożliwa.

PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stosowanego schematu leczenia

Podgrupa	PFS, mediana (95% CI)
dowolny schemat leczenia zawierający daratumumab [N=57]	3,9 (2,7; 5,1)
daratumumab + lek immunomodulujący [N=41]	4,5 (2,8; 6,3)
daratumumab + inhibitor proteasomu [N=13]	1,8 (1,2; 2,5)
elotuzumab + lek immunomodulujący [N=19]	2,6 (1,1; 4,1)
dowolny schemat leczenia zawierający karfilzomib [N=68]	4,2 (2,3; 6,2)
karfilzomib + lek immunomodulujący [N=34]	4,1 (3,1; 5,1)
karfilzomib + lek alkilujący [N=19]	5,7 (1,6; 9,7)

Abecma
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

MAMMOTH (Gandhi 2019)

dowolny schemat leczenia zawierający lek alkilujący [N=90]	3,2 (2,9; 3,5)
schematy PACE-podobne [N=24]	3,0 (2,5; 3,4)
dowolny schemat leczenia zawierający bendamustynę [N=15]	3,2 (2,3; 4,1)

OS – analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od statusu oporności na zastosowane leczenie

Podgrupa ¹	OS, mediana (95% CI)
Brak oporności na trzy klasy leków ² [N=57]	11,2 (5,4; 17,1)
Oporność na trzy lub cztery leki ³ [N=148]	9,2 (7,1; 11,2)
Oporność na pięć leków ⁴ [N=70]	5,6 (3,5; 7,8)

- 1 podgrupy wyróżnione w obrębie całej populacji włączonej do badania (N=275), bez względu na otrzymanie kolejnej linii leczenia, po stwierdzeniu oporności na schemat zawierający przeciwciało anti-CD38;
- 2 oporność na 1 przeciwciało anti-CD38, bez jednoczesnej oporności na inhibitor proteasomu oraz lek immunomodulujący.
- 3 oporność na 1 przeciwciało anti-CD38, 1 inhibitor proteasomu oraz 1 lub 2 leki immunomodulujące, lub oporność na 1 przeciwciało anti-CD38, 1 lub 2 inhibitory proteasomu oraz 1 lek immunomodulujący.
- 4 oporność na 1 przeciwciało anti-CD38, 2 inhibitory proteasomu oraz 2 leki immunomodulujące.

Uwagi

- Ocena jakości (NICE): 6/8 (1+, 2+, 3+, 4+, 5-, 6-, 7+8+; punktów ze względu na retrospektywny charakter badania oraz brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny).
- W tabeli przedstawiono jedynie wyniki wykorzystane we włączonym do analizy klinicznej porównaniu pośrednim wykonanym metodą MAIC (*Shah 2022a*).
- Charakterystyka badania została opisana na podstawie danych z publikacji *Gandhi 2019*, stanowiącej źródło danych dla badania MAMMOTH, wykorzystane przez autorów wspomnianej analizy *Shah 2022a*.

19.9.5.3 MajesTEC-1**Tabela 202. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania MajesTEC-1.****MajesTEC-1 (NCT03145181, NCT04557098, publikacja Moreau 2022)**

Metodyka			
Rodzaj badania	wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy		
Zaślepienie	Brak (badanie bez grupy kontrolnej)		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	II D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	Sponsor	Janssen Research and Development
Okres obserwacji	Mediana 14,1 miesiąca (zakres: 0,3; 24,4), data odcięcia danych: 16.03.2022		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że włączenie do badania 100 pacjentów jest wystarczające do zapewnienia co najmniej 95% mocy statystycznej w wykrywaniu ORR >30% (jednostronny poziom istotności 0,025), przy założeniu ogólnej odpowiedzi na leczenie wynoszącej co najmniej 45% (badanie II fazy).		
Analiza statystyczna	Analizę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę teklistamabu, zgodną z dawką rekomendowaną dla badania II fazy (dopuszczano otrzymanie wspomnianej dawki leku w ramach I lub II fazy badania, do 7 września 2021) Data odcięcia danych dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa to: 16 marca 2022.		

MajesTEC-1 (NCT03145181, NCT04557098, publikacja Moreau 2022)

Obliczano odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ORR) wraz z 95% przedziałem ufności. zaplanowano przeprowadzenie analizy ORR w podgrupach. Do oszacowania wyników dla punktów końcowych typu „czas do zdarzenia (PFS, OS, DoR) wykorzystano metodę Kaplana-Meiera.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) – odsetek pacjentów osiągających odpowiedź częściową lub lepszą, definiowaną zgodnie z kryteriami IMWG, ocena IRC

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) – definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej) do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
 - Odsetek pacjentów osiągających bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą
 - Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą lub lepszą
 - Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, z ang. *Time To Response*) – definiowany jako czas od pierwszej dawki leku do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej)
 - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) – definiowany jako czas od pierwszej dawki leku do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (zgodnie z kryteriami IMWG) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
 - Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) – definiowany jako czas od pierwszej dawki leku do zgonu z dowolnej przyczyny
 - Status minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. *Minimal Residual Disease*) oceniany w aspiracie szpiku kostnego za pomocą NGS (clonoSEQ assay, version 2.0 [Adaptive Biotechnologies]), z progiem wykrywalności 10^{-5} komórek
 - Ocena bezpieczeństwa
 - Ocena farmakokinetyki
 - Ocena immunogenności
- Eksploacyjne punkty końcowe:**
- Ocena poziomu wybranych biomarkerów

**Punkty
końcowe****Interwencja i komparatory**

Teklistamab: w początkowej fazie leczenia stosowano stopniowe zwiększanie dawki leku: 1. dawka: 0,06 mg/kg, 2 dawka: 0,3 mg/kg. Pierwszą i drugą dawkę leku podawano w odstępach wynoszących 2-4 dni, fazę stopniowego zwiększania dawki należy zakończyć 2-4 dni przed podaniem pierwszej pełnej dawki: 1,5 mg/kg, następnie 1,5 mg/kg w cotygodniowych wstrzyknięciach podskórnych.

Przed podaniem teklistamabu, pacjenci powinni otrzymać następujące leki: deksametazon (16 mg), acetaminofen i difenhydramina (wymienione leki należy stosować przed każdą dawką w fazie stopniowego zwiększania dawki oraz przy pierwszej pełnej dawce teklistamabu).

Czas trwania cyklu: 28 dni (dla II fazy).

Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, zgonu lub zakończenia badania (zakończenie badania planowano 2 lata po podaniu pierwszej dawki leku ostatniemu włączonemu pacjentowi).

Zużycie leku

- Do badania zakwalifikowano łącznie 165 pacjentów (N=40 dla fazy I i N=125 dla fazy II)
- Na dzień 16 marca 2022 r. 70 pacjentów (42,4%) nadal otrzymywało leczenie, a mediana czasu leczenia wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: 0,2–24,4).
- 98 pacjentów (59,4%) otrzymało ≥ 6 miesięcy leczenia, a 79 pacjentów (47,9%) ≥ 9 miesięcy leczenia.
- Mediana względnej intensywności dawki: 93,7%

Populacja**Kryteria
włączenia**

- Wiek ≥ 18 lat
- Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego
- Kryteria dotyczące choroby mierzalnej (w ocenie laboratorium centralnego)

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

MajesTEC-1 (NCT03145181, NCT04557098, publikacja Moreau 2022)

- Stężenie białka M $\geq 1,0$ g/dl w surowicy lub ≥ 200 mg w 24-godzinnej zbiorce moczu, lub
- Choroba łańcuchów lekkich. bez choroby mierzalnej w surowicy lub moczu: poziom wolnych lekkich łańcuchów immunoglobulin (FLC) w surowicy ≥ 10 mg/dl oraz nieprawidłowy stosunek FLC kappa/lambda

Jeśli ocena laboratorium centralnego nie jest dostępna, odpowiednie wyniki lokalne muszą przekraczać minimalny wymagany poziom o co najmniej 25%.

- Kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia:
 - ≥ 3 wcześniejsze linie leczenia
 - Wcześniejsze otrzymanie inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego oraz przeciwciała monoklonalnego anty-CD38¹
 - Indukcja z lub bez przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych oraz z lub bez terapii podtrzymującej jest uważana za jedną linię leczenia.
 - Pacjent musi ukończyć ≥ 1 pełny cykl leczenia dla każdej linii terapii, chyba że najlepszą odpowiedzią na tę linię terapii była progresja choroby.
 - Udokumentowana progresja choroby według kryteriów IMWG (ocena badacza) w trakcie leczenia lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia ostatniej linii terapii. Pacjenci z progresją choroby w ciągu ostatnich 6 miesięcy, którzy są oporni lub nie odpowiadają na ostatnią linię terapii, również mogą zostać włączeni do badania.
- Stan sprawności wg ECOG 0-1
- Kryteria dotyczące wartości laboratoryjnych podczas skringingu:
 - Stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl (≥ 5 mmol/l) (bez transfuzji koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 7 dni przed badaniem; stosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny jest dozwolone).
 - Płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ – dotyczy pacjentów, u których $< 50\%$ komórek jądrazstych szpiku stanowią plazmocyty; w przeciwnym razie $\geq 50 \times 10^9/l$ (bez wspomagania przetoczeniami i w ciągu 7 dni przed badaniem).
 - Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (dozwolone jest wcześniejsze stosowanie czynników wzrostu, pod warunkiem zakończenia na 7 dni przed badaniem).
 - AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN
 - Stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ mg/dl lub klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min/1,73 m² (lub eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m², obliczone wg wzoru MDRD)
 - Bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, dla których wymagano bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ GGN).
 - Skorygowane stężenie wapnia w surowicy ≤ 14 mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l) lub stężenie wolnego wapnia $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l)
- Kobiety w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążowego podczas skringingu i przed otrzymaniem pierwszej dawki leku (wysoko czuły test z surowicy krwi lub moczu)
- Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni z zachowaną płodnością: od aktywnych seksualnie pacjentów wymagano wyrażenia zgody na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń: $< 1\%$ rocznie) od czasu wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, przez cały czas trwania badania, i przez 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku. Przez cały czas trwania badania i do 90 po zakończeniu leczenia pacjenci powinni wstrzymać się od dawstwa komórek jajowych lub nasienia.
- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
- Gotowość i możliwość przestrzegania wymagań protokołu badania.
- Wcześniejsze otrzymanie terapii ukierunkowanej na BCMA¹
- Kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, stosowane przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leku:
 - Terapia celowana, terapia epigenetyczna, leczenie lekiem ocenianym w badaniach klinicznych lub zastosowanie inwazyjnego urządzenia medycznego w ciągu 21 dni lub co najmniej 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, co jest krótsze) przez rozpoczęciem leczenia
 - Terapia przeciwciałem monoklonalnym stosowana w leczeniu szpiczaka mnogiego w ciągu ostatnich 21 dni
 - Terapia cytotoksyczna w ciągu ostatnich 21 dni
 - Terapia inhibitorami proteasomu w ciągu ostatnich 14 dni
 - Terapia lekami immunomodulującymi w ciągu ostatnich 7 dni

**Kryteria
wykluczenia**

MajesTEC-1 (NCT03145181, NCT04557098, publikacja Moreau 2022)

- Adoptywna terapia komórkowa, wykorzystująca komórki zmodyfikowane genetycznie (np. limfocyty T lub komórki NK, z chimerycznym receptorem antygenowym, CAR) w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Radioterapia w ciągu ostatnich 14 dni lub radioterapia miejscowa w ciągu 7 dni.
- Toksyczność utrzymująca się po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, bez powrotu objawów do stanu wyjściowego lub ustąpienia do stopnia ≤ 1 , z wyjątkiem alopecji lub neuropatii obwodowej.
- Otrzymanie skumulowanej dawki kortykosteroidów równoważnej ≥ 140 mg prednizonu w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (z wyjątkiem leków stosowanych w ramach premedykacji).
- Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych:
 - Allogeniczna transplantacja komórek macierzystych w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Pacjenci, po allo-HSCT muszą odstawić leki immunosupresyjne na co najmniej 6 tygodni, bez oznak choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.
 - Autologiczna transplantacja komórek macierzystych w ciągu ≤ 12 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku.
- Znane, aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub objawy kliniczne zajęcia opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego.
- Białaczka plazmocytoza ($> 2,0 \times 10^9/L$ komórek plazmatycznych), makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS lub pierwotna amyloidozą łańcuchów lekkich.
- Dodatni wynik badań serologicznych na obecność wirusa HIV lub zespół nabytego niedoboru odporności.
- Aktywne zakażenie HBV (WZW B) lub ryzyko reaktywacji HBV zgodnie z wytycznymi ASCO. Niejasny status wymaga wykonania odpowiednich badań ilościowych. Aktywne zakażenie HCV (WZW C) potwierdzone dodatnim wynikiem HCV-RNA. U pacjentów z seropozytywnością HCV w historii, wymagano wykonania badań wykrywających HCV RNA.
- Upośledzenie oddychania, wymagające suplementacji tlenu w celu utrzymania odpowiedniej oksigenacji.
- Alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja badanego leku (teklistamab) lub dowolnych substancji pomocniczych.
- Ciężki, współistniejący stan medyczny, w tym:
 - Poważne, aktywne zakażenie wirusowe lub bakteryjne, lub niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze
 - Aktywna choroba autoimmunologiczna lub choroba autoimmunologiczna w historii (z wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu 1 i autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, aktualnie w stanie eutyreozы – w oparciu o objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych).
 - Choroby psychiatryczne (w tym nadużywanie alkoholu lub innych substancji), ośpienie lub zmieniony stan świadomości
 - udar mózgu lub napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - dowolny inny stan wpływający negatywnie na możliwość otrzymania lub tolerancji zaplanowanego leczenia, zakłócający możliwość wyrażenia świadomej zgody, lub powodujący, w opinii badacza, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie pacjenta lub zakłócający przestrzeganie wymaganych procedur
 - Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w trakcie badania lub do 90 dni po zakończeniu leczenia.
 - Planowanie ojcostwa w trakcie badania lub do 90 dni po zakończeniu leczenia.
 - Poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia lub, brak pełnego powrotu do zdrowia po operacji, lub operacja planowana w trakcie badania lub w ciągu 2 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów, u których w trakcie badania zaplanowany jest zabieg w znieczuleniu miejscowym)
- Następujące choroby kardiologiczne:
 - zastoinowa niewydolność serca III/IV wg NYHA,
 - zawał mięśnia sercowego lub CABG ≤ 6 miesięcy przed włączeniem do badania,
 - w historii: klinicznie istotne arytmie komorowe lub niewyjaśnione omdlenia (które nie najprawdopodobniej nie zostały spowodowane przez zespół wazowagalny ani odwodnienie), kardiomiopatia o etiologii innej niż niedokrwienność.
- Zespół mielodysplastyczny lub aktywna choroba nowotworowa (występuje progresja lub w ciągu ostatnich 24 miesięcy wymagana była zmiana leczenia), inna niż nawrotowy/oporny szpiczak mnogi.

MajesTEC-1 (NCT03145181, NCT04557098, publikacja Moreau 2022)

Dopuszczano następujące wyjątki: nienaciekający rak pęcherz moczowego leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy, uznawany za wyleczony, nowotwór złośliwy skóry (czerniak lub nowotwór nieczerniakowy) leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy, uznawany za wyleczony, nieinwazyjny rak szyjki macicy leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy, uznawany za wyleczony, wybrane przypadki zlokalizowanego raka gruczołu krokowego, wybrane przypadki raka piersi (odpowiednio leczony rak *in situ* lub w historii: zlokalizowany rak piersi leczony terapią hormonalną, o bardzo niskim ryzyku nawrotu, choroby nowotworowe uznawane za wyleczone, z minimalnym ryzykiem nawrotu

- Żywa, atenuowana szczepionka podana w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia.

1 kryterium dotyczące kohorty opisaną w publikacji Moreau 2022.

Charakterystyka populacji ^A	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)	Wcześniejsza ekspozycja na leczenie przeciwszpicyzakowe, n (%)	Status oporności na leczenie przeciwszpicyzakowe, n (%)
populacja leczona teklistamabem w dawce 1,5 mg/kg, N=165	64,0 (33,0-84,0)	96 (58,2%)	5 (2-14)	Trzy klasy ¹ : 165 (100,0%) Pięć leków ² : 116 (70,3%)	Trzy klasy ¹ : 128 (77,6%) Pięć leków ² : 50 (30,3%)

1 ≥1 lek immunomodulujący, ≥1 inhibitor proteasomu oraz ≥1 przeciwciało anti-CD38;

2 ≥2 leki immunomodulujące, ≥2 inhibitory proteasomu oraz ≥1 przeciwciało anti-CD38.

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (badanie bez grupy kontrolnej).

Przebieg chorych	Pacjenci zakwalifikowani do badania	Zakończenie udziału w badaniu							Kontynuacja udziału w badaniu ²
		Progresja choroby	Zgon	Decyzja lekarza	Wycofanie zgody pacjenta	AEs	Inne	Ogółem	
populacja leczona teklistamabem w dawce 1,5 mg/kg	165 (100%)	61 (37,0%)	15 (9,1%)	11 (6,7%)	5 (3,0%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	95 (57,6%)	70 (42,4%)

1 w tym: 40 pacjentów zostało włączonych w I fazie, a 125 – w II fazie.

2 stan dla DCO: 16.03.2022.

Najważniejsze wyniki**Uwagi**

- Ocena jakości: NICE: 7/8 (punktacja: 1+, 2+, 3+, 4+, 5+, 6–, 7+, 8+)

MajesTEC-1 (NCT03145181, NCT04557098, publikacja Moreau 2022)

- Charakterystyka badania została opisana na podstawie danych z publikacji Moreau 2022 (DCO: 16.03.2022), stanowiącej źródło danych dla badania MajesTEC-1, [REDACTED]

19.9.5.4 Song 2024

Tabela 203. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Song 2024.

Song 2024 (publikacja Song 2024)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe), z grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak		
Ocena jakości	NOS: 3/9	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	Sponsor	Brak zewnętrznych źródeł finansowania
1	nie podano liczby ośrodków, dane, dotyczące pacjentów uwzględnionych w analizach, zaczerpnięto z rejestru danych medycznych <i>TriNetX Global Collaborative Network</i> .		
Okres obserwacji	Retrospektywnie zbierano dane pacjentów leczonych w okresie pomiędzy 2021 i 2023 rokiem. Nie podano informacji na temat przeciętnego okresu obserwacji analizowanych pacjentów.		
Analiza statystyczna	Za pomocą odpowiednich metod statystycznych, przeprowadzono dopasowanie porównywanych kohort. Następnie obliczono wartość hazardu względnego dla OS oraz prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia. Oszacowano również wartości hazardu względnego dla następujących zdarzeń niepożądanych: CRS, ICANS. Zaplanowano przeprowadzenie analiz w podgrupach.		
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite - Ocena bezpieczeństwa (ryzyko występowania następujących zdarzeń niepożądanych: CRS, ICANS)		
Interwencja i komparatory			
<u>Kohorta 1:</u> terapia CAR-T: idekabtagen wikleucel (ide-cel) lub ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)			
Wcześniejsze leczenie: wymagano, aby pacjenci, nie otrzymali leczenia teklistamabem			
<u>Kohorta 2:</u> teklistamab			
Wcześniejsze leczenie: nie dopuszczano chorych, którzy otrzymali terapię CAR-T.			
W kohorcie 1 uwzględniono 391 pacjentów, którzy otrzymali terapię CAR-T (w tym: 277 chorych: ide-cel, 114 chorych: cilta-cel: 114). Z kolei do kohorty 2 włączono 458 pacjentów, którzy otrzymali leczenie teklistamabem.			
Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące chorych, którzy otrzymali leczenie ide-cel, zestawionych z grupą pacjentów, którzy byli leczeni teklistamabem (nie ekstrahowano danych dla pacjentów leczonych cilta-cel ani dla połączonej grupy, obejmującej chorych u których zastosowano dowolną terapię CAR-T.).			
Populacja			
Kryteria włączenia/wykluczenia	W badaniu uwzględniano pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, których dane uwzględniono w rejestrze <i>TriNetX Global Collaborative Network</i> . Poszukiwano chorych spełniających następujące kryteria włączenia/wykluczenia:		
	- Pacjenci z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym - Otrzymanie terapii CAR-T lub teklistamabu w okresie od 2021 do 2023 roku		
	Zidentyfikowanych w ten sposób pacjentów, przypisywano do jednej z odrębnych kohort:		
	- kohorta 1: pacjenci, u których zastosowano terapię CAR-T, bez leczenia teklistamabem - kohorta 2: pacjenci, którzy byli leczeni teklistamabem w zadanym okresie, ale nie otrzymali terapii CAR-T.		

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Song 2024 (publikacja Song 2024)**Charakterystyka populacji^a**

Nie podano szczegółowych informacji na temat charakterystyk wyjściowych analizowanych populacji.

Przebieg chorych

- W bazie *TriNetX Global Collaborative Network* zidentyfikowano 849 pacjentów spełniających przyjęte kryteria włączenia/wykluczenia:
- Do kohorty 1 (CAR-T) włączono 391 pacjentów, w tym 277 otrzymało ide-cel, a 114 – cilta-cel
- Do kohorty 2 włączono 458 pacjentów, którzy byli leczeni teklistamabem

Najważniejsze wyniki**Analiza skuteczności**

Punkt końcowy	ide-cel, N=214	tecli, N=214	Porównanie ide-cel vs tecli, HR (95% CI)
OS	I. zdarzeń: 23	I. zdarzeń: 48	0,329 (0,197; 0,550)

Analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy	ide-cel, N=214	tecli, N=214	Porównanie ide-cel vs tecli, HR (95% CI)
CRS	I. zdarzeń: 74	I. zdarzeń: 59	1,204 (0,853; 1,701)
ICANS	I. zdarzeń: 24	I. zdarzeń: 27	0,758 (0,432; 1,330)

Uwagi

- Wyniki badania opublikowano jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.
- Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące chorych, którzy otrzymali leczenie ide-cel, zestawionych z grupą pacjentów, którzy byli leczeni teklistamabem (nie ekstrahowano danych dla pacjentów leczonych cilta-cel ani dla połączonej grupy, obejmującej chorych u których zastosowano dowolną terapię CAR-T.).
- Ocena jakości (NOS): 3/9 punktów, w tym w części dot. doboru pacjentów (max 4 pkt.) przyznano 2 punkty ze względu na wybór porównywanej kohorty z tej samej populacji, jak kohorta badana oraz ocenę prowadzoną na podstawie wiarygodnej danych z rejestru danych medycznych; w części dot. czynników zakłócających (max 2 pkt.) nie przyznano żadnych punktów (ze względu na metodykę badania oraz brak szczegółowych informacji dot. metod dopasowania porównywanych kohort, niemożliwa była ocena porównywalności analizowanych kohort pod względem czynników zakłócających); dla części dot. oceny efektów zdrowotnych (max 3 pkt.) przyznano 1 punkt (ze względu na prawidłowy sposób oceny wystąpienia punktu końcowego, na podstawie danych odnotowanych w rejestrze, nie podano jednak informacji odnośnie przeciętnego czasu obserwacji analizowanych pacjentów ani kompletności prowadzonych obserwacji)..

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania RCT KarMMa-3 (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), opis badania I fazy, opis badań RWE, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	opis badania KarMMa (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), opis skorygowanych analiz pośrednich, opis badania RWE porównującego ide-cel vs tecli, opis skrótowych wyników, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKTA]	opis badań wtórnych
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...	42
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	42
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	42
Tabela 4. Kryteria PICOS.	42
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	48
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	48
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania produktu ide-cel w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie rrMM.	49
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania <i>KarMMa-3</i> ; ide-cel vs SOC.	67
Tabela 9. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>KarMMa-3</i>	72
Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>KarMMa-3</i>	73
Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>KarMMa-3</i> według narzędzia RoB2.	79
Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>KarMMa-3</i>	82
Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>KarMMa-3</i> ; populacja ITT.	88
Tabela 14. Wiarygodność zewnętrzna, badanie <i>KarMMa-3</i>	93
Tabela 15. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>KarMMa-3</i>	96
Tabela 16. Ekspozycja na leczenie w badaniu <i>KarMMa-3</i> (<i>Rodriguez-Otero 2023</i>).	100
Tabela 17. Średnia ekspozycja na terapię pomostową lub standardowe schematy leczenia w pierwszych 60 dniach od randomizacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> (<i>Ailawadhi 2024</i>).	101
Tabela 18. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>KarMMa-3</i>	102
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	104
Tabela 20. PFS, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonej populacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	106
Tabela 21. Przeżycie całkowite; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	111
Tabela 22. Podsumowanie zgonów pacjentów, którzy zmarli w ciągu 6 miesięcy od randomizacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	114
Tabela 23. Zgony w poszczególnych okresach po randomizacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	114
Tabela 24. Zgony w poszczególnych okresach po randomizacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	115
Tabela 25. Odpowiedź obiektywna i najlepsza odpowiedź na leczenie; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	116

Tabela 26. ORR, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	118
Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	124
Tabela 28. Czas trwania odpowiedzi; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	124
Tabela 29. Ujemny status MRD u pacjentów z przynajmniej CR; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	125
Tabela 30. Ujemny status MRD u pacjentów z przynajmniej CR (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	126
Tabela 31. Czas do drugiej progresji choroby (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	126
Tabela 32. Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	127
Tabela 33. Czas przeżycia wolny od zdarzenia (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	128
Tabela 34. Analiza w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali terapię pomostową; ide-cel; badanie <i>KarMMa-3</i> .	129
Tabela 35. Progi minimalnej istotnej różnicy (MID) i odpowiedzi (RD) w każdej domenie PRO.	132
Tabela 36. Średnie wyjściowe wyniki PROs w głównych i drugorzędowych domenach ocenianych w kwestionariuszy; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	134
Tabela 37. Różnice średnich zmian wartości PROs pomiędzy grupami w 20 miesiącu; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	136
Tabela 38. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona, klinicznie istotna poprawa; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	138
Tabela 39. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło potwierdzone, klinicznie istotne pogorszenie; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	139
Tabela 40. Ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia; różne metody postępowania z brakującymi danymi w analizie czasu do potwierdzonego pogorszenia – LOCF (główna) i wielokrotna imputacja (analiza wrażliwości); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	141
Tabela 41. Compliance w wypełnianiu kwestionariuszy do oceny PROs; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	141
Tabela 42. Średnie różnice zmian parametrów HRQoL w czasie i czas do potwierdzonej poprawy/pogorszenia; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	144
Tabela 43. Zmiany w samopoczuciu pacjentów w trakcie leczenia; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	148
Tabela 44. AEs bez względu na stopień nasilenia (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	151
Tabela 45. AEs o nasileniu 3-4 stopnia (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	154
Tabela 46. Ustąpienie trombocytopenii lub neutropenii 3-4 stopnia w ramieniu ide-cel (populacja bezpieczeństwa); badanie <i>KarMMa-3</i> .	157
Tabela 47. AEs o nasileniu 5 stopnia [zgony] (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	158
Tabela 48. Zgony (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	159
Tabela 49. Częstość występowania i leczenie cytopenii (populacja leczona); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> .	161

Tabela 50. SAEs (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	162
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (populacja bezpieczeństwa); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	165
Tabela 52. Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (populacja leczona); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	166
Tabela 53. Zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza w ramieniu ide-cel (populacja leczona); badanie <i>KarMMa-3</i>	168
Tabela 54. Częstość występowania i leczenie cytopenii (populacja leczona); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	170
Tabela 55. AEs bez względu na stopień nasilenia w dłuższym okresie obserwacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	172
Tabela 56. AEs o nasileniu 3-4 stopnia w dłuższym okresie obserwacji (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> (<i>Ailawadhi 2024</i>).....	174
Tabela 57. Zgody (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i> (<i>Ailawadhi 2024</i>).....	176
Tabela 58. Kolejne pierwotne nowotwory złośliwe (populacja leczona); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	177
Tabela 59. Charakterystyka metodyki badania <i>KarMMa</i> ; ide-cel (<i>Munshi 2021</i>).....	180
Tabela 60. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>KarMMa</i>	182
Tabela 61. Ocena mocy w badaniu <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	183
Tabela 62. Przepływ pacjentów w badaniu <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	185
Tabela 63. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	187
Tabela 64. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>)... ..	191
Tabela 65. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	194
Tabela 66. Ekspozycja na leczenie; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Rodríguez-Otero 2022a</i>).....	199
Tabela 67. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności (<i>Munshi 2021</i>).....	201
Tabela 68. Odpowiedź obiektywna i najlepsza odpowiedź na leczenie; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a</i>).....	202
Tabela 69. Odpowiedź obiektywna i najlepsza odpowiedź na leczenie; analiza w podgrupach; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Raje 2020, Berdeja 2020, Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a, Einsele 2022b, Goldschmidt 2022</i>).....	204
Tabela 70. Odpowiedź obiektywna i najlepsza odpowiedź na leczenie; analizy dodatkowe; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	207
Tabela 71. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Anderson 2021a</i>)... ..	208
Tabela 72. Czas trwania odpowiedzi (DoR); ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a</i>).....	209
Tabela 73. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); analiza w podgrupach; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Raje 2020, Berdeja 2020, Anderson 2021a, Einsele 2022b</i>).....	210
Tabela 74. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a</i>).....	212

Tabela 75. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Raje 2020, Berdeja 2020, Anderson 2021a, Einsele 2022b</i>).....	214
Tabela 76. Przeżycie całkowite (OS); ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a</i>) .	215
Tabela 77. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Anderson 2021a</i>).....	216
Tabela 78. Minimalna choroba resztkowa (MRD); ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	217
Tabela 79. Definicje minimalnej klinicznie istotnej zmiany wyniku punktowego; kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-5L; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Delforge 2022</i>).....	220
Tabela 80. Zmiana średniego wyniku punktowego; kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-5L; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Delforge 2022, Delforge 2021</i>).....	221
Tabela 81. Zmiana indywidualnego wyniku punktowego; kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-MY20; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Delforge 2022</i>).....	224
Tabela 82. Czas do uzyskania stabilnej poprawy; kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-MY20; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Delforge 2022</i>).....	226
Tabela 83. Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Shah 2022</i>).....	227
Tabela 84. Podsumowanie doświadczeń pacjentów związanych z leczeniem ide-cel, w długim okresie obserwacji; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Delforge 2023</i>).....	230
Tabela 85. Porównanie pozytywnych i negatywnych aspektów leczenia ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Shah 2022, Delforge 2023</i>).....	233
Tabela 86. Zalety i wady leczenia ide-cel w porównaniu do innych terapii, wskazywane przez pacjentów w nieobowiązkowych, częściowo ustrukturyzowanych wywiadach (<i>Shah 2022, Delforge 2023</i>).....	235
Tabela 87. Przebieg kliniczny, po leczeniu ide-cel (<i>Delforge 2023</i>).....	238
Tabela 88. Najczęstsze TEAEs; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	239
Tabela 89. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI); ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Anderson 2021a</i>).....	241
Tabela 90. Zespół uwalniania cytokin (CRS); ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a</i>).....	243
Tabela 91. Neurotoksyczność; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021, Anderson 2021, Anderson 2021a</i>).....	245
Tabela 92. Cytopenie; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	246
Tabela 93. Zgony; ide-cel; badanie <i>KarMMa</i> (<i>Munshi 2021</i>).....	247
Tabela 94. Charakterystyka metodyki badania 1 fazy <i>CRB-401</i> , ide-cel.....	250
Tabela 95. Przepływ pacjentów w badaniu <i>CRB-401</i>	250
Tabela 96. Przepływ pacjentów w badaniu <i>CRB-401</i> ; analiza <i>post-hoc</i>	252
Tabela 97. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania I fazy <i>CRB-401</i>	253
Tabela 98. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>CRB-401</i>	255
Tabela 99. Terapia pomostowa w okresie od leukaferazy do chemioterapii lifodeplecyjnej; badanie <i>CRB-401</i> ..	257

Tabela 100. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>CRB-401</i> ; analiza <i>post-hoc</i> .	258
Tabela 101. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>CRB-401</i> .	260
Tabela 102. Odpowiedź guza w zależności od dawki komórek CAR-T; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	261
Tabela 103. Odpowiedź obiektywna w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk klinicznych; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	264
Tabela 104. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	265
Tabela 105. Odpowiedź guza w zależności od dawki ide-cel; analiza <i>post-hoc</i> ; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	265
Tabela 106. Mediana DOR, PFS, OS w zależności od dawki ide-cel; analiza <i>post-hoc</i> ; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	266
Tabela 107. AEs w całym okresie obserwacji oraz w podziale na AEs raportowane w ciągu pierwszych 8 tygodni i w okresie od 8 tygodnia do 6 miesięcy, włączając CRS; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	268
Tabela 108. Czas do wyleczenia cytopenii 3-4 stopnia; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	270
Tabela 109. Zespół uwalniania cytokin – charakterystyka i leczenie; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	271
Tabela 110. AEs uważane za objawy CRS; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	272
Tabela 111. Neurotoksyczność – charakterystyka i leczenie; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	273
Tabela 112. AEs specjalnego zainteresowania w 18-miesięcznym okresie obserwacji; analiza <i>post-hoc</i> ; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	274
Tabela 113. Zespół uwalniania cytokin oraz neurotoksyczność – charakterystyka i leczenie; analiza <i>post-hoc</i> ; ide-cel; badanie <i>CRB-401</i> .	275
Tabela 114. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a</i>).	280
Tabela 115. Zestawienie kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do analizowanych badań; ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a, Munshi 2021</i>).	286
Tabela 116. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań <i>KarMMA</i> i <i>KarMMA-RW</i> , ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Maciel 2024</i>).	289
Tabela 117. Dopasowanie porównywanych populacji; analiza <i>Jagannath 2021</i> ; ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021</i>).	293
Tabela 118. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań <i>KarMMA</i> i <i>MAMMOTH</i> , ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a</i>).	295
Tabela 119. Opis interwencji stosowanych w analizowanych badaniach; ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a</i>).	299
Tabela 120. Odpowiedź na leczenie, analiza główna, ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Shah 2022a</i>).	302
Tabela 121. Odpowiedź na leczenie, analizy dodatkowe, ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Shah 2022a</i>).	303
Tabela 122. Odpowiedź na leczenie, analiza w podgrupach, ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021</i>).	305
Tabela 123. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza główna, ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Shah 2022a</i>).	306

Tabela 124. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analizy dodatkowe, ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Shah 2022a</i>)	307
Tabela 125. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach, ide-cel vs SoC (<i>Jagan-nath 2021</i>).	310
Tabela 126. Przeżycie całkowite (OS), analiza główna, ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a</i>)	311
Tabela 127. Przeżycie całkowite (OS), analizy dodatkowe, ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021, Shah 2022a</i>)	312
Tabela 128. Czas trwania odpowiedzi (DoR), ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021</i>)	314
Tabela 129. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), ide-cel vs SoC (<i>Jagannath 2021</i>)	314
Tabela 130. [REDACTED]	316
Tabela 131. [REDACTED]	318
Tabela 132. [REDACTED]	320
Tabela 133. [REDACTED]	324
Tabela 134. [REDACTED]	325
Tabela 135. [REDACTED]	327
Tabela 136. [REDACTED]	328
Tabela 137. [REDACTED]	329
Tabela 138. [REDACTED]	331
Tabela 139. [REDACTED]	332
Tabela 140. [REDACTED]	333
Tabela 141. [REDACTED]	334
Tabela 142. [REDACTED]	334
Tabela 143. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel vs tecli, na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Song 2024</i>).....	336
Tabela 144. Charakterystyka metodyki badań RWE; ide-cel	339
Tabela 145. Cel badań RWE i prezentowane punkty końcowe.....	343
Tabela 146. Przepływ pacjentów w badaniach RWE.	345
Tabela 147. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań RWE.	350
Tabela 148. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań RWE.	361
Tabela 149. Opis interwencji stosowanych w badaniach RWE.	367
Tabela 150. Skuteczność kliniczna ide-cel w badaniach RWE.	375
Tabela 151. Jakość życia zależna od zdrowia; ide-cel; badanie RWE z USA, <i>Oswald 2023</i>	382
Tabela 152. Klinicznie istotna poprawa, pogorszenie, utrzymanie HRQoL oraz stabilna poprawa i pogorszenie, od początku badania do 90 dnia; ide-cel; badanie RWE z USA, <i>Oswald 2023</i>	384
Tabela 153. Ocena bezpieczeństwa ide-cel w badaniach RWE.....	386

Tabela 154. Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów leczonych produktem Abecma (<i>ChPL Abecma 2024</i>).	397
Tabela 155. Badania w toku oceniające idekabtagen wikleucel.	407
Tabela 156. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie <i>KarMMa-3</i>	453
Tabela 157. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	456
Tabela 158. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	458
Tabela 159. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	458
Tabela 160. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	459
Tabela 161. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	459
Tabela 162. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	460
Tabela 163. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	460
Tabela 164. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	461
Tabela 165. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	461
Tabela 166. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	463
Tabela 167. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	464
Tabela 168. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	467
Tabela 169. Pełna ocena opracowań wtórnych bez metaanalizy włączonych do analizy w skali AMSTAR 2.	472
Tabela 170. Pełna ocena opracowań wtórnych z metaanalizą włączonych do analizy w skali AMSTAR 2.	474
Tabela 171. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	490
Tabela 172. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	490
Tabela 173. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	490
Tabela 174. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>KarMMa-3</i>	491
Tabela 175. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>KarMMa</i>	504
Tabela 176. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CRB-401</i>	527
Tabela 177. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Akhtar 2024a</i>	532
Tabela 178. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Caillot 2024</i>	535
Tabela 179. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Dima 2024</i>	537
Tabela 180. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Ferment 2024</i>	539
Tabela 181. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Ferreri 2023</i>	541

Tabela 182. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Fischer 2024</i>	543
Tabela 183. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Frenking 2024</i>	545
Tabela 184. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Gagelmann 2024</i>	547
Tabela 185. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Gong 2024</i>	549
Tabela 186. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Hansen 2023</i>	551
Tabela 187. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Hashmi 2024</i>	553
Tabela 188. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Kalariya 2024</i>	555
Tabela 189. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Karschnia 2023</i>	557
Tabela 190. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Khoury 2024</i>	558
Tabela 191. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Kirchberg 2024</i>	560
Tabela 192. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Lee 2023</i>	562
Tabela 193. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Logue 2022</i>	563
Tabela 194. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Oswald 2023</i>	566
Tabela 195. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Richardson 2025</i>	570
Tabela 196. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Sanoyan 2023</i>	572
Tabela 197. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Sidana 2024</i>	575
Tabela 198. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Wesson 2024</i>	577
Tabela 199. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Zanwar 2024</i>	579
Tabela 200. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>KarMMa-RW</i>	581
Tabela 201. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>MAMMOTH</i>	585
Tabela 202. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>MajesTEC-1</i>	588
Tabela 203. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Song 2024</i>	593

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.....	66
Wykres 2. Schemat badania <i>KarMMa-3</i>	70
Wykres 3. Zaplanowany czas trwania leczenia w badaniu <i>KarMMa-3</i>	71
Wykres 4. Schemat badania <i>KarMMa-3</i> (DCO 18.04.2022, druga analiza <i>interim</i> dla PFS; publikacja <i>Rodriguez-Otero 2023</i>).....	75
Wykres 5. Schemat badania <i>KarMMa-3</i> (DCO 28.04.2023, analiza końcowa dla PFS; publikacja <i>Ailawadhi 2024</i>).	77
Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach .	80
Wykres 7. PFS, analiza <i>interim</i> i analiza końcowa; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	106
Wykres 8. PFS, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	109
Wykres 9. PFS , analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki klinicznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	110
Wykres 10. OS, analiza <i>interim</i> ; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	112
Wykres 11. ORR (populacja ITT); ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	118
Wykres 12. ORR, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	122
Wykres 13. ORR, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki klinicznej włączonej populacji; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	123
Wykres 14. Ujemny status MRD u pacjentów z przynajmniej CR; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	126
Wykres 15. PFS2; ide-cel vs SOC; badanie <i>KarMMa-3</i>	127

Piśmiennictwo

- Ailawadhi 2024** Ailawadhi S, Arnulf B, Patel KK, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Costa LJ, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Abrahamsen IW, Baz RC, Broijl A, Chen C, Jagannath S, Raje N, Scheid C, Delforge M, Benjamin R, Pabst T, Iida S, Berdeja JG, Giralt SA, Truppel-Hartmann A, Chen Y, Zhong X, Wu F, Piasecki J, Eliason L, Dhanda DS, Felten J, Caia A, Cook M, Popa-Mckiver M, Rodriguez-Otero P. Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses. *Blood* 2024. DOI:10.1182/blood.2024024582
- Akhtar 2024** Akhtar OS, Sheeba BA, Azad F, Alessi L, Hansen D, Alsina M, Baz R, Shain K, Grajales Cruz A, Castaneda Puglianini O, Liu H, Blue B, Nishihori T, Al Jumayli M, Extermann M, Locke FL, Mhaskar R, Freeman CL. Safety and efficacy of anti-BCMA CAR-T cell therapy in older adults with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2024; 15(2). DOI:10.1016/j.jgo.2023.101628
- Akhtar 2024a** Akhtar OS, Oloyede T, Brazauskas R, Afrough A, Hashmi H, Sidana S, Ahmed N, Bye M, Hansen DK, Ferreri CJ, Dhakal B, Dhanda DS, Harrison MJ, Kitali A, Landau HJ, Mirza AS, Patel J, Patwardhan P, Qazilbash MH, Patel KK, Nishihori T, Ganguly S, Gowda L, Anderson LD Jr, Pasquini MC, Usmani SZ, Freeman CL. Outcomes of Older Adults and Frail Patients Receiving Idecabtagene Vicleucel: A CIBMTR Study. *Blood Adv* 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2024014970
- Anderson 2021** Anderson LD, Munshi NC, Shah N, Jagannath S, Berdeja JG, Lonial S, Raje NS, Di Capua Siegel DS, Lin Y, Oriol A, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Petrocchi F, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel JF. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: Updated Kar MMa results. *J Clin Oncol* 2021; 39(15 SUPPL). DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8016
- Anderson 2021a** Jr LDA, Shah N, Jagannath S, Berdeja JG, Lonial S, Raje N, Siegel DS, Lin Y, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Einsele H, Goldschmidt H, Weisel K, Cavo M, Reece DE, Rambaldi A, Truppel-Hartmann A, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel JF, Munshi NC, Oriol A. OAB-027: Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T-cell therapy, for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from KarMMa. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2021; 21:S17-S18. DOI:10.1016/S2152-2650(21)02101-7
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Abecma 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Abecma (idekabtagen wicleucel) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Kraków 2025.
- Baz 2023** Baz R, Rodriguez Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel KK, Nooka AK, Costa L, Raje NS, Abrahamsen IW, Delforge M, Gergis U, Sborov DW, Giralt SA, Raab MS, Ishida T, Varshavsky-Yanovsky A, Choi T, Anderson LD, Truppel-Hartmann A, Bhatnagar R, Wu F, Piasecki J, Felten J, Caia A, Cook M, Lin Y. Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard (std) Regimens in Patients (pts) with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analysis of Cytopenias and Infections in Pts from KarMMa-3. *Blood* 2023; 142:4879. DOI:10.1182/blood-2023-174477
- Berdeja 2020** Berdeja JG, Raje NS, Siegel DS, Lin Y, Anderson LD, Rodriguez-Otero P, Manier S, Einsele H, Cavo M, Truppel-Hartmann A, Rowe E, Sanford J, Wang J, Campbell TB, Jagannath S. Efficacy and safety of idecabtagene vicleucel (Ide-cel, BB2121) in elderly patients with relapsed and refractory multiple myeloma: KarMMa subgroup analysis. *Blood* 2020; 136(SUPPL 1):16-17. DOI:10.1182/blood-2020-134322

Bradburn 2007	Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. <i>Stat Med.</i> 2007;26(1):53-77.
Caillot 2024	Caillot L, Sleiman E, Lafon I, Chretien ML, Gueneau P, Paysot A, Pedri R, Lakomy D, Bailly F, Guy J, Quenot JP, Avet-Loiseau H, Caillot D. Early Chimeric Antigen Receptor T Cell Expansion Is Associated with Prolonged Progression-Free Survival for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Ide-Cel: A Retrospective Monocentric Study. <i>Transplant Cell Ther</i> 2024; 30(6):630.e1-630.e8. DOI:10.1016/j.jtct.2024.03.003
Chitkara 2024	Chitkara A, Sreenivasan S, Yin Y, Rai M, Sadashiv S. Venous Thromboembolism Risk in Hematological Malignancies Post-Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy: A Meta-Analysis of Phase 2 and Phase 3 Clinical Trials. <i>Curr Oncol</i> 2024; 31(8):4338-4345. DOI:10.3390/curroncol31080323
ChPL Abecma 2024	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abecma z dnia 22.11.2024r. - EMEA/H/C/004662/IAIN/0057 (opublikowano na portalu EMA 27.11.2024 r.). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma Data ostatniego dostępu: 03.12.2024 r.
Cook 1997	Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. <i>Ann Intern Med.</i> 1997, 126, 5: 376-80.
Cordas dos Santos 2024	Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, Gafter-Gvili A, Alberge J-B, Cliff ERS, Theurich S, von Bergwelt-Baildon M, Ghobrial IM, Subklewe M, Perales M-A, Rejeski K. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. <i>Nat Med</i> 2024; 30(9):2667-2678. DOI:10.1038/s41591-024-03084-6
Davis 2022	Davis JA, Shockley A, Hashmi H. The emergence of b-cell maturation antigen (BCMA) targeting immunotherapy in multiple myeloma. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2022; 28(4):960-968. DOI:10.1177/10781552211073517
Delforge 2021	Delforge M, Shah N, Rodríguez-Otero P, Braverman J, Dhanda D, Shi L, Guo S, Yu P, Liao W, Campbell TB, Munshi NC. Updated health-related quality of life results from the karmma clinical study in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with the B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy idecabtagene vicleucel (Ide-Cel, BB2121). <i>Blood</i> 2021; 138(SUPPL 1):2835. DOI:10.1182/blood-2021-145155
Delforge 2022	Delforge M, Shah N, Miguel JSF, Braverman J, Dhanda DS, Shi L, Guo S, Yu P, Liao W, Campbell TB, Munshi NC. Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Blood Adv</i> 2022; 6(4):1309-1318. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005913
Delforge 2023	Delforge M, Otero PR, Shah N, Moshkovich O, Braverman J, Dhanda DS, Lanar S, Devlen J, Miera M, Gerould H, Campbell TB, Munshi NC. Analysis of patient-reported experiences up to 2 years after receiving idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) for relapsed or refractory multiple myeloma: Longitudinal findings from the phase 2 KarMMa trial. <i>Leuk Res</i> 2023; 129:107074. DOI:10.1016/j.leukres.2023.107074
Delforge 2023b	Delforge M, Patel KK, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Giralt SA, Einsele H, Ailawadhi S, Popa-McKiver M, Cook M, Rodriguez Otero P. Effects of Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel) Versus Standard Regimens on Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Had Received 2-4 Prior Regimens: Updated Results from the Phase 3 KarMMa-3 Trial. <i>Blood</i> 2023; 142:96. DOI:10.1182/blood-2023-179152

- Delforge 2023c** Delforge M, Patel KK, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Giralt SA, Einsele H, Ailawadhi S, Popa-McKiver M, Cook M, Rodríguez Otero P. Effects of Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel) Versus Standard Regimens on Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Received at Least 3 Lines of Prior Antimyeloma Regimens in the KarMMa-3 Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Blood* 2023; 142:1003. DOI:10.1182/blood-2023-173849
- Delforge 2024** Delforge M, Patel K, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka A, Manier S, Callander N, Giralt S, Einsele H, Ailawadhi S, Popa McKiver M, Cook M, Rodríguez-Otero P. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomised, open-label KarMMa-3 clinical trial. *Lancet Haematol* 2024; 11(3):e216-e227. DOI:10.1016/S2352-3026(24)00005-X
- Dima 2024** Dima D, Rashid A, Davis JA, Shune L, Abdallah AO, Li H, DeJarnette S, Khouri J, Williams L, Hashmi H, Raza S, McGuirk J, Anwer F, Ahmed N. Efficacy and safety of idecabtagene vicleucel in patients with relapsed-refractory multiple myeloma not meeting the KarMMa-1 trial eligibility criteria: A real-world multicentre study. *Br J Haematol* 2024; 204(4):1293-1299. DOI:10.1111/bjh.19302
- Einsele 2022b** Einsele H, Berdeja J, Raje N, Siegel D, Lin Y, Anderson L, Rodríguez-Otero P, Manier S, Cavo M, Truppel-Hartmann A, Rowe E, Sanford J, Wang J, Campbell T, Jagannath S. Efficacy and Safety of Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in Elderly Patients (Pts) with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): KarMMa Subgroup Analysis. *Oncol Res Treat* 2022; 45:52. DOI:10.1159/000521004
- Einsele 2024** Einsele H, Rodríguez-Otero P, Arnulf B, Patel K, Manier S, Costa LJ, Bahlis NJ, Broijl A, Chen C, Abrahamsen IW, Delforge M, Gergis U, Raab MS, Singhal S, Abonour R, Truppel-Hartmann A, Bhatnagar R, Felten J, Caia A, Wu F, Piasecki J, Cook M, Ailawadhi S. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) versus standard (std) regimens in triple-class-exposed (TCE) relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): KarMMa-3 subgroup analysis in patients (pts) receiving bridging therapy. *Oncol Res Treat* 2024; 47:141-142. DOI:10.1159/000535363
- EMA 2024** European Medicines Agency. Abecma / Breyanzi / Carvykti / Kymriah / Tecartus / Yescarta - direct healthcare professional communication (DHPC).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-abecma-breyanzi-carvykti-kymriah-tecartus-yescarta-cd19-or-bcma-directed-car-t-cell-therapies-risk-secondary-malignancy-t-cell-origin_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- EMA 2024a** European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2024.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- EMA 2024b** European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28-31 October 2024. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- EMA 2025** European Medicines Agency. Abecma (idecabtagene vicleucel).

- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025
- EudraVigilance 2025** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- FDA 2023** BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies: FDA Safety Communication - FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy.
Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/bcma-directed-or-cd19-directed-autologous-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-immunotherapies-fda>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- FDA 2024** U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Highlights of prescribing information Abecma. Revised: 4/2024.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/media/147055/download>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- FDA 2024a** U.S. Food and Drug Administration. Notification Safety Labeling Change, January 19, 2024.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/media/175623/download?attachment>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- FDA 2024b** U.S. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies Modified to Minimize Burden on Healthcare Delivery System.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems-autologous-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- FDA 2025** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- Ferment 2024** Ferment B, Lambert J, Caillot D, Lafon I, Karlin L, Lazareth A, Touzeau C, Leleu X, Moya N, Harel S, Perrot A, Bories P, Vincent L, Lamure S, Mohty M, Malard F, Manier S, Yakoub-Agha I, Schiano De Colella JM, Brisou G, Talbot A, Decaux O, Houot R, Le Gouill S, Bigot N, Facon T, Corre J, Moreau P, Arnulf B. French early nationwide idecabtagene vicleucel chimeric antigen receptor T-cell therapy experience in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (FENIX): A real-world IFM study from the DESCAR-T registry. *Br J Haematol* 2024. DOI:10.1111/bjh.19505
- Ferreri 2023** Ferreri CJ, Hildebrandt MAT, Hashmi H, Shune LO, McGuirk JP, Sborov DW, Wagner CB, Kocoglu MH, Rapoport A, Atrash S, Voorhees PM, Khouri J, Dima D, Afrough A, Kaur G, Anderson LD Jr, Simmons G, Davis JA, Kalariya N, Peres LC, Lin Y, Janakiram M, Nadeem O, Alsina M, Locke FL, Sidana S, Hansen DK, Patel KK, Castaneda Puglianini OA. Real-world experience of patients with multiple myeloma receiving ide-cel after a prior BCMA-targeted therapy. *Blood Cancer J* 2023; 13(1):117. DOI:10.1038/s41408-023-00886-8
- Fischer 2024** Fischer L, Grieb N, Born P, Weiss R, Seiffert S, Boldt A, Fricke S, Franz P, Heyn S, Kubasch AS, Baber R, Weidner H, Wang SY, Bach E, Hoffmann S, Ussmann J, Kirchberg J, Hell S, Schwind S, Metzeler KH, Herling M, Jentzsch M, Franke GN, Sack U, Reiche K, Köhl U, Platzbecker U, Vucinic V, Merz M. Cellular dynamics following CAR T cell therapy are associated with

- response and toxicity in relapsed/refractory myeloma. *Leukemia* 2024; 38(2):372-382. DOI:10.1038/s41375-023-02129-y
- Frenking 2024** Frenking JH, Zhou X, Wagner V, Hielscher T, Kauer J, Mai EK, Friedrich MJ, Michel CS, Haji-yianni M, Breitzkreutz I, Costello P, Nadeem O, Weinhold N, Goldschmidt H, Schmitt A, Luft T, Schmitt M, Müller-Tidow C, Topp M, Einsele H, Dreger P, Munshi NC, Sperling AS, Rasche L, Sauer S, Raab MS. EASIX-guided risk stratification for complications and outcome after CAR T-cell therapy with ide-cel in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Immunother Cancer* 2024; 12(10). DOI:10.1136/jitc-2024-009220
- Gagelmann 2024** Gagelmann N, Dima D, Merz M, Hashmi H, Ahmed N, Tovar N, Oliver-Caldés A, Stölzel F, Rathje K, Fischer L, Born P, Schäfer L, Albici AM, Schub N, Kfir-Erenfeld S, Assayag M, Asherie N, Wulf GG, Kharboulit S, Müller F, Shune L, Davis JA, Anwer F, Vucinic V, Platzbecker U, Ayuk F, Kröger N, Khouri J, Gurnari C, McGuirk J, Stepensky P, Abdallah AO, Fernández de Larrea C. Development and Validation of a Prediction Model of Outcome After B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2024; 42(14):1665-1675. DOI:10.1200/JCO.23.02232
- Gandhi 2019** Gandhi, U.H., Cornell, R.F., Lakshman, A. et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 33, 2266–2275 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7>
- Goldschmidt 2022** Goldschmidt H, Raje N, Siegel D, Jagannath S, Lonial S, Munshi N, Moreau P, Cavo M, Trupel-Hartmann A, Rowe E, Huang L, Agarwal A, Wang J, Campbell T, San-Miguel J, Reece D. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analyses of High-Risk Subgroups in the KarMMa Study. *Oncol Res Treat* 2022; 45:49. DOI:10.1159/000521004
- Gong 2024** Gong Z, Umoru G, Monge J, Shah N, Mohyuddin GR, Radhakrishnan SV, Chakraborty R, Rasche L, Schinke C, D'Souza A, Mohan M. Adverse effects and non-relapse mortality of BCMA directed T cell therapies in multiple myeloma: an FAERS database study. *Blood Cancer J* 2024; 14(1). DOI:10.1038/s41408-024-01023-9
- Han 2024** Han MW, Jeong SY, Suh CH, Park H, Guenette JP, Huang RY, Kim KW, Yoon DH. Incidence of immune effector cell-associated neurotoxicity among patients treated with CAR T-cell therapy for hematologic malignancies: systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2024; 15. DOI:10.3389/fneur.2024.1392831
- Hansen 2023** Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, Gonzalez R, Sborov DW, Wagner C, Dima D, Hashmi H, Kocoglu MH, Atrash S, Simmons G, Kalariya N, Ferreri C, Afrough A, Kansagra A, Voorhees P, Baz R, Khouri J, Alsina M, McGuirk J, Locke FL, Patel KK. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 2023; 41(11):2087-2097. DOI:10.1200/JCO.22.01365
- Hashmi 2024** Hashmi H, Hansen DK, Peres LC, Puglianini OC, Freeman C, De Avila G, Sidana S, Shune L, Sborov DW, Davis J, Wagner C, Kocoglu MH, Atrash S, Voorhees P, Simmons G, Ferreri C, Kalariya N, Anderson LD Jr, Afrough A, Dima D, Khouri J, McGuirk J, Locke F, Baz R, Patel KK, Alsina M. Factors associated with refractoriness or early progression after idecabtagene vicleucel in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma: US Myeloma Immunotherapy Consortium real world experience. *Haematologica* 2024; 109(5):1514-1524. DOI:10.3324/haematol.2023.283888
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hu 2023** Hu D, Chen L, Yan D, Dong W, Chen M, Niu S, Wang S, Zhang J, Nie X, Fang Y. Effectiveness and safety of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell treatment in relapsed/refractory multiple myeloma: a comprehensive review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Front Pharmacol* 2023; 14. DOI:10.3389/fphar.2023.1149138

- IMF 2024** International Myeloma Foundation. Treatments for Late (or Subsequent) Relapse.
Dostępne online pod adresem: <https://www.myeloma.org/treatments-subsequent-relapse>
Data ostatniego dostępu: 20.11.2024 r.
- IMWG 2024a** Lin Y, Qiu L, Usmani S, Joo CW, Costa L, Derman B, Du J, Einsele H, Fernandez de Larrea C, Hajek R, Ho PJ, Kastiris E, Martinez-Lopez J, Mateos MV, Mikhael J, Moreau P, Nagarajan C, Nooka A, O'Dwyer M, Schjesvold F, Sidana S, van de Donk NW, Weisel K, Zweegman S, Raje N, Otero PR, Anderson LD Jr, Kumar S, Martin T; International Myeloma Working Group. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. *Lancet Oncol.* 2024 Aug;25(8):e374-e387. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00094-9. Epub 2024 May 28. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024 Aug;25(8):e336. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00337-1.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jagannath 2021** Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, Rodriguez-Otero P, Powles R, Matsue K, Shah N, Anderson LD Jr, Streetly M, Wilson K, Le HV, Swern AS, Agarwal A, Siegel DS. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021; 11(6):116. DOI:10.1038/s41408-021-00507-2
- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 26.05.2020, dostępna pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 20.11.2024 r.
- Kalariya 2024** Kalariya NM, Hildebrandt MAT, Hansen DK, Sidana S, Khouri J, Ferreri CJ, Doyle WN, Castaneda-Puglianini O, Freeman CL, Hovanky V, Hosoya H, Shune LO, Patel KK. Clinical outcomes after idecabtagene vicleucel in older patients with multiple myeloma: a multicenter real-world experience. *Blood Adv* 2024; 8(17):4679-4688. DOI:10.1182/bloodadvances.2024013540
- Karschnia 2023** Karschnia P, Miller KC, Yee AJ, Rejeski K, Johnson PC, Raje N, Frigault MJ, Dietrich J. Neurologic toxicities following adoptive immunotherapy with BCMA-directed CAR T cells. *Blood* 2023; 142(14):1243-1248. DOI:10.1182/blood.2023020571
- Kazzi 2023** Kazzi C, Kuznetsova V, Siriratnam P, Griffith S, Wong S, Tam CS, Alpitis R, Spencer A, O'Brien TJ, Malpas CB, Monif M. Cognition following chimeric antigen receptor T-cell therapy: A systematic review. *J Autoimmun* 2023; 140. DOI:10.1016/j.jaut.2023.103126
- Khouri 2024** Khouri J, Dima D, Li H, Hansen D, Sidana S, Shune L, Anwer F, Sborov D, Wagner C, Kocoglu MH, Atrash S, Voorhees P, Peres L, Hovanky V, Simmons G, Williams L, Raza S, Afrough A, Anderson LD Jr, Ferreri C, Hashmi H, Davis J, McGuirk J, Goldsmith S, Borogovac A, Lin Y, Midha S, Nadeem O, Locke FL, Baz R, Hamilton B, Alsina M, Sauter C, Patel K, Kaur G. Absolute Lymphocyte Count and Outcomes of Multiple Myeloma Patients Treated with Idecabtagene Vicleucel: The US Myeloma Immunotherapy Consortium Real-World Experience. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(8):790.e1-790.e16. DOI:10.1016/j.jtct.2024.05.025
- Kirchberg 2024** Kirchberg J, Fischer L, Born P, Brunner F, Morgner C, Fürst D, Heyn S, Bach E, Brueckner M, Jentzsch M, Wang SY, Böttcher S, Franke GN, Schrezenmeier H, Platzbecker U, Merz M, Vučinić V. Impact of Previous Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24(9):e277-e282. DOI:10.1016/j.clml.2024.05.006

- Lee 2023** Lee DH, Kumar A, Mohammed T, Peres LC, Alsina M, Bachmeier C, Blue BJ, Brayer J, Chandrasekhar S, Grajales Cruz A, De Avila G, Elmariah H, Faramand R, Freeman C, Jain M, Khadka S, Khimani F, Liu H, Nishihori T, Oswald LB, Castaneda Puglianini OA, Shain KH, Smith E, Baz RC, Locke FL, Oliveira GH, Alomar M, Hansen DK. Cardiac events after standard of care idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 2023; 7(16):4247-4257. DOI:10.1182/bloodadvances.2023009766
- Liang 2024** Liang X, Wang Y, Luo B, Lin B, Lu W, Tian S, Liu D, Wang L. Comparison of CAR T-cell and bispecific antibody as third-line or later-line treatments for multiple myeloma: a meta-analysis. *J Immunother Cancer* 2024; 12(11). DOI:10.1136/jitc-2024-010064
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lin 2023** Lin Y, Raje NS, Berdeja JG, Siegel DS, Jagannath S, Madduri D, Liedtke M, Rosenblatt J, Maus MV, Massaro M, Petrocca F, Yeri A, Finney O, Caia A, Yang Z, Martin N, Campbell TB, Rytlewski J, Fuller J, Hege K, Munshi NC, Kochenderfer JN. Idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma: post hoc 18-month follow-up of a phase 1 trial. *Nat Med* 2023; 29(9):2286-2294. DOI:10.1038/s41591-023-02496-0
- Logue 2022** Logue JM, Peres LC, Hashmi H, Colin-Leitzinger CM, Shrewsbury AM, Hosoya H, Gonzalez RM, Copponex C, Kottra KH, Hovanky V, Sahaf B, Patil S, Lazaryan A, Jain MD, Baluch A, Klinkova OV, Bejanyan N, Faramand RG, Elmariah H, Khimani F, Davila ML, Mishra A, Blue BJ, Grajales-Cruz AF, Castaneda Puglianini OA, Liu HD, Nishihori T, Freeman CL, Brayer JB, Shain KH, Baz RC, Locke FL, Alsina M, Sidana S, Hansen DK. Early cytopenias and infections after standard of care idecabtagene vicleucel in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 2022; 6(24):6109-6119. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008320
- Maciel 2024** Maciel D, Jansen JP, Klijn SL, Towle K, Dhanda D, Malcolm B, Cope S. Implementing Multi-level Network Meta-Regression for Time-To-Event Outcomes: A Case Study in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. *Value Health* 2024; 27(8):1012-1020. DOI:10.1016/j.jval.2024.04.017
- Mazetto 2024** Mazetto RASV, Monteiro SON, Bulhões E, Defante MLR, Antunes VLJ, Balieiro CCA, Feitoza L, Ferreira ALC, Carvalho AM, Guida C. The cardiotoxic effects of CAR-T cell therapy: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2024; 113(6):798-809. DOI:10.1111/ejh.14289
- Midha 2023** Midha S, Hartley-Brown MA, Mo CC, Hossain S, Nadeem O, O'Donnell EK, Bianchi G, Sperling AS, Laubach JP, Richardson PG. A safety review of recently approved and emerging drugs for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(11):1049-1071. DOI:10.1080/14740338.2023.2274420
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Moreau 2022** Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478
- Munshi 2020** Munshi NC, Anderson, Jr LD, Shah N, *et al.* Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Initial KarMMa results. *J C O* 2020;38:8503.
- Munshi 2021** Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, Raje N, Lin Y, Siegel D, Oriol A, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Cavo M, Einsele H, Goldschmidt H, Weisel K, Rambaldi A, Reece D, Petrocca F, Massaro M, Connarn JN, Kaiser S, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel J. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384(8):705-716. DOI:10.1056/NEJMoa2024850

- MZ 18/09/2024** Obwieszczenie z 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 roku.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 1.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 1.2025 — September 17, 2024
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Oswald 2023** Oswald LB, Gudenkauf LM, Li X, De Avila G, Peres LC, Kirtane K, Gonzalez BD, Hoogland AI, Nguyen O, Rodriguez Y, Baz RC, Shain KH, Alsina M, Locke FL, Freeman C, Castaneda Pugliani O, Nishihori T, Liu H, Blue B, Grajales-Cruz A, Jim HSL, Hansen DK. Patient-Reported Outcomes among Multiple Myeloma Patients Treated with Standard of Care Idecabtagene Vicleucel. *Cancers (Basel)* 2023; 15(19). DOI:10.3390/cancers15194711
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Peery 2024** Peery MR, Hill H, Sharps A, Zaver A, Moore DC. B-Cell Maturation Antigen-Directed Immunotherapies for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice. *Ann Pharmacother* 2024;10600280241282115. DOI:10.1177/10600280241282115
- Pereira 2024** Pereira R, Bergantim R. An Assessment of the Effectiveness and Safety of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiple Myeloma Patients with Relapsed or Refractory Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2024; 25(9). DOI:10.3390/ijms25094996
- PGSz 2022/2023** Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pińkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/2023. Dostępne online pod adresem: <https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-merged-aktualizacja-28-02.pdf>
Data ostatniego dostępu: 29.11.2024 r.
- Raje 2019** Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, Liedtke M, Rosenblatt J, Maus MV, Turka A, Lam LP, Morgan RA, Friedman K, Massaro M, Wang J, Russotti G, Yang Z, Campbell T, Hege K, Petrocca F, Quigley MT, Munshi N, Kochenderfer JN. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380(18):1726-1737. DOI:10.1056/NEJMoa1817226
- Raje 2020** Raje NS, Siegel DS, Jagannath S, Lonial S, Munshi NC, Moreau P, Goldschmidt H, Cavo M, Truppel-Hartmann A, Rowe E, Huang L, Agarwal A, Wang J, Campbell TB, San-Miguel JF, Reece DE. Idecabtagene vicleucel (Ide-cel, bb2121) in relapsed and refractory multiple myeloma: Analyses of high-risk subgroups in the karMMa study. *Blood* 2020; 136(SUPPL 1):37-38. DOI:10.1182/blood-2020-134319

- Raport Takeda 2020** Szpiczak plazmocytowy. Doświadczenia i oczekiwania w stosunku do metod leczenia. Raport przygotowany z inicjatywy i na zlecenie firmy Takeda. Copyright© 2020 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Dostępny online: https://www.pkopo.pl/userfiles/Raport_Szpiczak%20plazmocytowy_Doswiadczenia_i_oczekiwania_w_stosunku_do_metod_leczenia.pdf
- Data ostatniego dostępu: 20.11.2024 r.
- Richardson 2025** Richardson T, Schütte D, Kobbe G, Baermann BN, Holderried TAW, Schmitz F, Crysandt M, Hallek M, Scheid C, Holtick U, Cornely OA, Stemler J, Mellinghoff SC. Characteristics of Infections after BCMA-directed CAR-T cells therapy for Multiple Myeloma - a real-world analysis. *Blood Adv* 2025. DOI:10.1182/bloodadvances.2024015008
- Rodríguez Otero 2023a** Rodríguez Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel KK, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Costa L, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Abrahamsen IW, Baz R, Broijl A, Chen C, Jagannath S, Raje NS, Scheid C, Delforge M, Benjamin R, Pabst T, Iida S, Berdeja JG, Truppel-Hartmann A, Bhatnagar R, Wu F, Piasecki J, Eliason L, Dhanda D, Felten J, Caia A, Cook M, Popa-McKiver M, Giralt SA. Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard (std) Regimens in Patients (pts) with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Analysis from KarMMa-3. *Blood* 2023; 142:1028. DOI:10.1182/blood-2023-178933
- Rodríguez Otero 2023b** Rodríguez Otero P, Patel KK, Raje NS, Moshkovich O, Gerould H, Devlen J, Dhanda D, Eliason L, Cook M, Popa-McKiver M, Manier S. Patient (pt) Experiences of Receiving Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel, bb2121) Versus Standard (Std) Regimens for the Treatment (Tx) of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the Randomized, Controlled KarMMa-3 Clinical Trial: Analysis of Longitudinal Qualitative Interviews. *Blood* 2023; 142:2385. DOI:10.1182/blood-2023-173840
- Rodríguez-Otero 2022a** Rodríguez-Otero P, San-Miguel J, Anderson LD, Lonial S, Truppel-Hartmann A, Sanford J, Rowe E, Campbell TB, Munshi N. SUBSEQUENT ANTI-MYELOMA THERAPY AFTER IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121) TREATMENT IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM THE KARMMMA STUDY. *HemaSphere* 2022; 6(SUPPL 2):22-23. DOI:10.1097/01.HS9.0000829656.69351.86
- Rodriguez-Otero 2023** Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander N, Costa LJ, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Delforge M, Berdeja J, Truppel-Hartmann A, Yang Z, Favre-Kontula L, Wu F, Piasecki J, Cook M, Giralt S. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023; 388(11):1002-1014. DOI:10.1056/NEJMoa2213614
- Sanoyan 2023** Sanoyan DA, Seipel K, Bacher U, Kronig MN, Porret N, Wiedemann G, Daskalakis M, Pabst T. Real-life experiences with CAR T-cell therapy with idecabtagene vicleucel (ide-cel) for triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma patients. *BMC Cancer* 2023; 23(1):345. DOI:10.1186/s12885-023-10824-3
- Scheid 2024a** Scheid C, Manier S, Ailawadhi S, Rodríguez-Otero P, Arnulf B, Patel K, Solomon SR, Baz R, Jagannath S, Raje N, Mateos M-V, Abdallah A-O, Einsele H, Giralt S, Pabst T, Perrot A, Lin Y, Truppel-Hartmann A, Bhatnagar R, Felten J, Caia A, Piasecki J, Cook M, Moreau P. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) versus standard regimens in patients (pts) with triple-class-exposed (TCE) relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): a KarMMa-3 analysis in the modified intent-to-treat (mITT) population. *Oncol Res Treat* 2024; 47:142. DOI:10.1159/000535363
- Shah 2022** Shah N, Delforge M, San-Miguel J, Moshkovich O, Braverman J, Dhanda DS, Lanar S, Miera M, Williams A, Murphy R, Devlen J, Hege K, Campbell TB, Munshi NC. Patient experience before and after treatment with idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121): qualitative analysis of patient interviews in the KarMMa trial. *Leuk Res* 2022; 120:106921. DOI:10.1016/j.leukres.2022.106921

- Shah 2022a** Shah N, Mojebi A, Ayers D, Cope S, Dhanasiri S, Davies FE, Hari P, Patel P, Hege K, Dhanda D. Indirect treatment comparison of idecabtagene vicleucel versus conventional care in triple-class exposed multiple myeloma. *J Comp Eff Res* 2022; 11(10):737-749. DOI:10.2217/cer-2022-0045
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sidana 2024** Sidana S, Peres LC, Hashmi H, Hosoya H, Ferreri C, Khouri J, Dima D, Atrash S, Voorhees P, Simmons G, Sborov DW, Kalariya N, Hovanky V, Bharadwaj S, Miklos D, Wagner C, Kocoglu MH, Kaur G, Davis JA, Midha S, Janakiram M, Freeman C, Alsina M, Locke F, Gonzalez R, Lin Y, McGuirk J, Afrough A, Shune L, Patel KK, Hansen DK. Idecabtagene vicleucel chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment. *Haematologica* 2024; 109(3):777-786. DOI:10.3324/haematol.2023.283940
- Song 2024** Song J, Kim G, Memon RS, Chi K, Chang Y, Mehta A. 802MO – Real-world comparison of overall survival between BCMA - bispecific and CAR-T therapies in multiple myeloma. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S596-S612. 10.1016/annonc/annonc1593
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Dostęp on-line pod adresem: [file:///C:/Users/pauli/Downloads/DHPC_CAR_T-cell_products___18072024_\(003\)_0.pdf](file:///C:/Users/pauli/Downloads/DHPC_CAR_T-cell_products___18072024_(003)_0.pdf)
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 10.01.2025 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wesson 2024** Wesson W, Dima D, Suleman N, Saif MSI, Tabak C, Logan E, Davis JA, McGann M, Furqan F, Mohan M, Rashid A, Abdallah AO, Ullah F, Shune L, Mushtaq MU, Raza S, McGuirk J, Hamadani M, Anwer F, Hashmi H, Ahmed N. Timing of Toxicities and Non-Relapse Mortality Following CAR T Therapy in Myeloma. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(9):876-884. DOI:10.1016/j.jtct.2024.06.012
- Zanwar 2024** Zanwar S, Sidana S, Shune L, Puglianini OC, Pasvolsky O, Gonzalez R, Dima D, Afrough A, Kaur G, Davis JA, Herr M, Hashmi H, Forsberg P, Sborov D, Anderson LD Jr, McGuirk JP, Wagner C, Lieberman-Cribbin A, Rossi A, Freeman CL, Locke FL, Richard S, Khouri J, Lin Y, Patel KK, Kumar SK, Hansen DK. Impact of extramedullary multiple myeloma on outcomes with idecabtagene vicleucel. *J Hematol Oncol* 2024; 17(1):42. DOI:10.1186/s13045-024-01555-4
- Zhang 2021** Zhang L, Shen X, Yu W, Li J, Zhang J, Zhang R, Li J, Chen L. Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Med* 2021; 53(1):1547-1559. DOI:10.1080/07853890.2021.1970218