



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Abecma (idekabtagen wikleucel)**  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego  
(ICD-10 C90.0)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.27.2025

Data ukończenia: 16.07.2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Kite Pharma EU B.V., Novartis Europharm Limited, Amgen Europe B.V., Janssen-Cilag International N.V., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Pfizer Europe MA EEIG, Sanofi Winthrop Industrie, Takeda Pharma A/S).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Kite Pharma EU B.V., Novartis Europharm Limited, Amgen Europe B.V., Janssen-Cilag International N.V., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Pfizer Europe MA EEIG, Sanofi Winthrop Industrie, Takeda Pharma A/S.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |                                                                                                           |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE</b>               | analiza ekonomiczna                                                                                       |
| <b>AEs</b>              | zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)                                                               |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                        |
| <b>AKL</b>              | analiza kliniczna                                                                                         |
| <b>APD</b>              | analiza problemu decyzyjnego                                                                              |
| <b>ASMR</b>             | kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu)                                 |
| <b>auto-HSCT</b>        | przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych (ang. auto-hematopoietic stem cell transplantation) |
| <b>AWA</b>              | analiza weryfikacyjna Agencji                                                                             |
| <b>BIRC / IRC</b>       | niezależny komitet oceniający                                                                             |
| <b>BCMA</b>             | antygen dojrzewania limfocytów B (ang. B-cell maturation antigen)                                         |
| <b>bd</b>               | brak danych                                                                                               |
| <b>CD</b>               | cena detaliczna                                                                                           |
| <b>CDA-AMC</b>          | Canada's Drug Agency (dawniej CADTH)                                                                      |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                      |
| <b>CI</b>               | przedział ufności (ang. confidence interval)                                                              |
| <b>CR / CRR</b>         | całkowita odpowiedź na leczenie                                                                           |
| <b>CRS</b>              | zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome)                                                |
| <b>CZN</b>              | cena zbytu netto                                                                                          |
| <b>DDD</b>              | określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)                                     |
| <b>DOR</b>              | czas trwania odpowiedzi na leczenie                                                                       |
| <b>DRd</b>              | daratumumab + lenalidomid + deksametazon                                                                  |
| <b>DVd</b>              | daratumumab + bortezomib + deksametazon                                                                   |
| <b>EloPd</b>            | elotuzumab + pomalidomid + deksametazon                                                                   |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)                                                 |
| <b>FDA</b>              | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)                                          |
| <b>G-Ba</b>             | Der Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                           |
| <b>GvHD</b>             | choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)                                  |
| <b>GvM</b>              | efekt przeszczep-przeciw-szpiczakowi (ang. graft-versus-myeloma)                                          |
| <b>HAS</b>              | Haute Autorité de Santé                                                                                   |
| <b>HDT</b>              | wysokodawkowa chemioterapia mieloablacyjna (ang. high dose therapy)                                       |
| <b>HR</b>               | hazard względny                                                                                           |
| <b>HRQoL</b>            | jakość życia związana ze zdrowiem                                                                         |
| <b>HTA</b>              | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)                                          |
| <b>ICUR</b>             | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)                     |
| <b>ide-cel</b>          | idekabtagen wikleucel                                                                                     |
| <b>IRd</b>              | iksazomib + lenalidomid + deksametazon                                                                    |
| <b>IsaPd</b>            | izatuksymab + pomalidomid + deksametazon                                                                  |
| <b>ITT</b>              | analiza zgodna z zamiarem leczenia                                                                        |
| <b>JACIE</b>            | Joint Accreditation Committee of International Society for Cell & Gene Therapy                            |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kd                                        | karfilzomib + deksametazon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| KK/KW                                     | konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| KRd                                       | karfilzomib + lenalidomid + deksametazon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| LY                                        | lata życia (ang. life years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| MAIC                                      | porównanie pośrednie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| MID                                       | minimalna istotna różnica klinicznie (ang. minimal important difference)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| MD                                        | różnica średnich (ang. mean difference)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| MM                                        | szpiczak plazmocytowy (ang. multiple myeloma)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| MZ                                        | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| N/O                                       | nie osiągnięto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| nd                                        | nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| NFZ                                       | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| NICE                                      | National Institute for Health and Care Excellence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| OR                                        | iloraz szans (ang. odds ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ORR                                       | obiektywna/ogólna odpowiedź na leczenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| OS                                        | przeżycie całkowite (ang. overall survival)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PFS                                       | przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| PGSz                                      | Polska Grupa Szpiczakowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| PIs                                       | inhibitory proteasome (ang. proteasome inhibitors)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| PKB                                       | produkt krajowy brutto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PL                                        | program lekowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| PO                                        | poziom odpłatności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| QALY                                      | lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| RCT                                       | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych    | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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 (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345) |
| RR                                        | ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| RSS                                       | instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| SAEs                                      | ciężkie zdarzenia niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| SoC                                       | leczenie standardowe / terapia standardowa (ang. standard of care)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Technologia                               | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| tecli                                     | teklistamab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| UCZ                                       | urzędowa cena zbytu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| UE                                        | Unia Europejska                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| URPL                                      | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ustawa o refundacji (UoR) | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)                                                                    |
| Ustawa o świadczeniach    | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)                                                                                              |
| WDŚ                       | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy                                                                                                                                                                                                             |
| WHO                       | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)                                                                                                                                                                                  |
| WLF                       | wysokość limitu finansowania                                                                                                                                                                                                                   |
| Wnioskodawca              | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                    |
| Wytyczne AOTMiT           | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

## Spis treści

|                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Informacje o wniosku .....</b>                                              | <b>8</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                                     | <b>9</b>  |
| 2.1. Korespondencja w sprawie .....                                               | 9         |
| 2.2. Kompletność dokumentacji .....                                               | 9         |
| <b>3. Problem decyzyjny .....</b>                                                 | <b>10</b> |
| 3.1. Technologia wnioskowana .....                                                | 10        |
| 3.1.1. Informacje podstawowe .....                                                | 10        |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....                           | 10        |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....                      | 11        |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....                        | 11        |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....                               | 12        |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....                                    | 12        |
| 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....                                           | 12        |
| 3.2. Problem zdrowotny .....                                                      | 13        |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....                                      | 14        |
| 3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ .....                                   | 14        |
| 3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych .....                                         | 14        |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....                         | 15        |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                                    | 15        |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....                                         | 21        |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne .....                                       | 22        |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....                   | 23        |
| <b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>                                          | <b>24</b> |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....                  | 24        |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....                                | 24        |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....                                         | 25        |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....                      | 25        |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....         | 26        |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....           | 29        |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....                           | 32        |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....                        | 32        |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ide-cel vs leczenie standardowe .....        | 32        |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ide-cel vs leczenie standardowe .....      | 36        |
| 4.2.1.3. Wyniki porównań pośrednich dla ide-cel vs leczenie standardowe .....     | 38        |
| 4.2.1.4. Wyniki porównania pośredniego MAIC dla ide-cel vs teklistamab .....      | 40        |
| 4.2.1.5. Wyniki badań efektywności praktycznej dla ide-cel (vs teklistamab) ..... | 42        |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....                                | 44        |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....       | 44        |

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>                                | <b>50</b> |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....      | 50        |
| 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....                         | 50        |
| 5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....                                    | 50        |
| 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....                      | 50        |
| 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....                                  | 50        |
| 5.2.2. Wyniki analizy progowej .....                                     | 51        |
| 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....                                    | 51        |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....               | 51        |
| 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....               | 52        |
| 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....                           | 52        |
| 5.3.3. Ocena walidacji.....                                              | 52        |
| 5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....                                   | 52        |
| <b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>                            | <b>53</b> |
| 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ..... | 53        |
| 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....                                    | 53        |
| 6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....                                    | 53        |
| 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                  | 54        |
| 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....          | 55        |
| 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....                                   | 56        |
| 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....                                    | 56        |
| 6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....                                   | 56        |
| <b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>                       | <b>57</b> |
| <b>8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>                      | <b>58</b> |
| <b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>            | <b>60</b> |
| <b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>                           | <b>61</b> |
| <b>11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>  | <b>66</b> |
| <b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>       | <b>67</b> |
| <b>13. Źródła.....</b>                                                   | <b>68</b> |

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

31.03.2025 r.

PLR.4500.161.2025.17.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Abecma (idekabtagen wikleucel), dyspersja do infuzji, 260 – 500 x 10<sup>6</sup> komórek, 1 worek, GTIN 08027950801800

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK      ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

Polska

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 31.03.2025 r., znak PLR.4500.161.2025.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 22.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel), dyspersja do infuzji, 260 – 500 x 10<sup>6</sup> komórek, 1 worek, GTIN 08027950801800 w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.05.2025 r. (dostarczenie wnioskodawcy 08.05.2025 r.), znak OT.423.1.27.2025.11.AIK. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 17.06.2025 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Abecma (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. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków, 2025
- Abecma (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. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków, 2025
- Abecma (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. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków, 2025
- Abecma (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. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków, 2025
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.27.2025.11.AIK z dnia 8 maja 2025 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN | Abecma (idekabtagen wikleucel), dyspersja do infuzji, 260 – 500 x 10 <sup>6</sup> komórek, 1 worek, GTIN 08027950801800                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Kod ATC                                                | L01XL07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Substancja czynna                                      | idekabtagen wikleucel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Droga podania                                          | infuzja dożylna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Dawkowanie                                             | Leczenie obejmuje infuzję jednej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Dawka docelowa wynosi 420 × 10 <sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi 260 do 500 × 10 <sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Należy podawać przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamid w dawce 300 mg/m <sup>2</sup> /dobę w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce 30 mg/m <sup>2</sup> /dobę w podaniu dożylnym. Produkt Abecma należy podać po upływie 2 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej, najpóźniej po 9 dniach. Zaleca się zastosować premedykację paracetamolem (500 do 1000 mg doustnie) i difenhydraminą (12,5 mg dożylnie albo 25 do 50 mg doustnie) albo innym lekiem przeciwhistaminowym H1 na około 30 do 60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji na infuzję.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL                  | Produkt Abecma to preparat zawierający limfocyty T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (ang. chimeric antigen receptor, CAR) ukierunkowane na antygen dojrzewania limfocytów B (ang. B-cell maturation antigen, BCMA), który ulega ekspresji na powierzchni zdrowych i złośliwych komórek plazmatycznych. Składnik CAR zawiera domenę przeciwno BCMA ukierunkowaną na scFv w celu nadania swoistości wobec antygeny, domenę transbłonową, domenę CD3-zeta aktywującą limfocyty T oraz domenę kostymulującą 4-1BB. Aktywacja przez produkt Abecma limfocytów ukierunkowanych na określone antygeny powoduje namnażanie się limfocytów T z ekspresją receptora CAR, wydzielanie cytokin i, w rezultacie, aktywność cytotoxiczną niszczącą komórki z ekspresją BCMA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym             | W ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego             | Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.<br>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.<br>1) rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego;<br>2) wiek 18 lat i powyżej;<br>3) 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;<br>4) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;<br>5) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;<br>6) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;<br>7) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;<br>8) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji idekabtagenu wikleucelu.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br>Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia. |
| Określenie czasu leczenia w programie                  | U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie idekabtagenu wikleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Źródło: ChPL Abecma; projekt programu lekowego MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | Data wydania pierwszego pozwolenia na standardowe dopuszczenie do obrotu: 19.03.2024 r.<br>Lek ten został objęty programem PRiority MEDicines (PRIME) EMA, który zapewnia wczesne i wzmożone wsparcie naukowe oraz regulacyjne dla obiecujących leków adresujących niezaspokojone potrzeby medyczne.                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, 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.                                                                                                                                                                                          |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | TAK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs).<br>Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny. |

Źródło: ChPL Abecma, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>, dostęp 07.05.2025 r.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Abecma (idekabtagen wikleucel) był przedmiotem oceny Agencji w ramach prac nad wykazem technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w 2022 roku.

Zgodnie z opinią nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku Rada Przejrzystości rekomendowała uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w trzeciej kolejności (kategoria B) leku Abecma (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu: nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Produkt leczniczy Abecma został uwzględniony w wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2025.

Źródło: Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022; BIP AOTMiT Wykaz TLI 2022

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

|                                         |                                                           |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto            |                                                           |
| Kategoria dostępności refundacyjnej     | lek dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.54 |
| Poziom odpłatności                      | bezpłatnie                                                |
| Grupa limitowa                          | nowa                                                      |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka |                                                           |

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami.



## 3.2. Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)

Szpiczak komórek plazmocytowych (ang. plasma cell myeloma) (ICD-11: 2A83.1)

### Definicja

Szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma, PCM), szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma, MM) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznana. Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat.

### Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5–6/100 000, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020), w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana.

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Klinicznie najbardziej typową prezentację MM stanowią bóle kostne, które są obecne u około 70% chorych w momencie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji ogólnej). Wśród powikłań szpiczaka mnogiego, można wyróżnić niewydolność nerek, która dotyczy około 20% nowo rozpoznanych pacjentów i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania MM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby. Do częstych powikłań należą również powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zagrażająca życiu zatorowość płucna. Częstymi powikłaniami MM są również powikłania kostne oraz hiperkalcemia. Hiperkalcemia diagnozowana jest u ok. 20–40% osób chorujących na szpiczaka mnogiego.

### Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. W większości przypadków choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

Źródło: AWA Elrexfio (WS.423.3.2024)

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### 3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego (z podkodem ICD-10 C90.0 Szpiczak mnogi) wyniosła w 2024 roku 12 285. Liczba pacjentów z kodem ogólnym (ICD-10 C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych) wyniosła 6344. Na przestrzeni ostatnich lat odnotowuje się coroczny wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 oraz C.90.0.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 oraz C.90.0

| ICD 10 | 2021  | 2022  | 2023  | 2024  | I-III 2025 |
|--------|-------|-------|-------|-------|------------|
| C90    | 6150  | 6280  | 6290  | 6344  | 2963       |
| C90.0  | 10261 | 10863 | 11541 | 12285 | 9081       |

W 2024 r. w programie B.54 leczono 3 984 pacjentów, najwięcej podskórnym daratumabem. Należy mieć na uwadze, że poniższe substancje są stosowane w wielolekowych schematach leczenia, także z terapiami dostępnymi w katalogu chemioterapii. Wydatki na substancje czynne w programie wyniosły 454 mln zł w 2024 r.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.54 wg danych NFZ

| Substancja czynna     | 2021              | 2022              | 2023              | 2024              |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| lenalidomid           | 2129              | 2614              | -                 | -                 |
| pomalidomid           | 382               | 399               | 516               | 552               |
| daratumumab i.v.      | 403               | 494               | 72                | 10                |
| karfilzomib           | 286               | 493               | 457               | 489               |
| iksazomib             | -                 | -                 | 98                | 96                |
| elotuzumab            | -                 | -                 | 232               | 274               |
| daratumumab s.c.      | -                 | -                 | 1622              | 3213              |
| izatuksymab           | 30                | 59                | 14                | 71                |
| teklistamab           | -                 | -                 | -                 | 67                |
| Unikalna l. pacjentów | 2 692             | 3 401             | 2416              | 3984              |
| Kwota refundacji [zł] | 319 492 757,94 zł | 261 769 040,30 zł | 334 867 685,96 zł | 454 188 502,25 zł |

Od 1 stycznia 2023 r. lenalidomid został przeniesiony do katalogu chemioterapii (załącznik C.84.a do Obwieszczenia). Natomiast od 1 stycznia 2025 r. także został przeniesiony pomalidomid (załączniki C.101.a, C.101.b)

Dodatkowo od 1 kwietnia 2025 r. do refundacji w ramach przedmiotowego programu lekowego włączono terapię elranatamabem w monoterapii oraz talkwetamabem w monoterapii. Obydwa leki stosowane będą od 4 linii leczenia.

#### 3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi w przedmiotowym zakresie.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- International Myeloma Working Group (IMWG) <https://www.myeloma.org/>;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>;
- European Hematology Association (EHA) <https://ehaweb.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- American Society of Hematology (ASH), <https://ashpublications.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://nccn.org/>;
- Myeloma Canada (MC) <https://myeloma.ca/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *multiple myeloma, MM, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.05.2025 r.

Do niniejszej analizy włączono najnowsze polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej. Odnaleziono wytyczne polskie PGSz 2025, brytyjskie BSH 2021, NCCN 2025 (USA), europejskie EHA-ESMO 2021 oraz międzynarodowe IMWG z lat 2021 i 2024.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi preferowaną metodą leczenia szpiczaka plazmocytoowego są schematy zawierające lenalidomid. W przypadku choroby odpornej lub nawrotowej i po niepowodzeniu dwóch linii leczenia zawierających lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, po wykazaniu progresji podczas ostatnio stosowanego leczenia, analizowane wytyczne zalecają zastosowanie schematów trójkowych lub dwulekowych zawierających m.in. pomalidomid, karfilzomib, bortezomib, iksazomib, daratumumab, izatuksymab i elotuzumab. Wybór właściwego schematu jest zależny od zidentyfikowanych u pacjenta oporności i nietolerancji na poszczególne leki, wcześniej stosowanych terapii oraz kondycji pacjenta.

Zidentyfikowane wytyczne wskazują na możliwość zastosowania idekabtagenu wikleucelu w trzeciej lub czwartej linii leczenia, jeśli stwierdzono oporność na trzy klasy leków (leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu oraz przeciwciała anty-CD38). Odnalezione zalecenia podkreślają konieczność precyzyjnego zaplanowania poszczególnych procedur CAR-T oraz wyboru terapii podtrzymującej, ścisłego monitorowania i minimalizowania toksyczności CAR-T, zapobiegania infekcjom oraz zapewnienia pacjentowi opieki wielodyscyplinarnego zespołu. Z tych względów zaleca się, by procedurę CAR-T przeprowadzały wyspecjalizowane, akredytowane ośrodki. Dotychczas nie ustalono konsensusu dot. miejsca terapii CAR-T w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.

Należy mieć na uwadze, że w dn. 18.08.2021 EMA wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii. W związku z powyższym wytyczne opublikowane wcześniej nie uwzględniały idekabtagenu wikleucelu jako rekomendowanego leczenia.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PGSz 2025 (Polska)             | <p>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2025</p> <p><u>Leczenie postaci opornych i nawrotowych</u></p> <p>Szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową. Dostępne metody leczenia, poza lekami alkilującymi oraz glikokortykosteroidami, obejmują: leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitory proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), przeciwciała monoklonalne (elotuzumab, daratumumab, izatuksymab), immunotoksynę (belantamab mafodotin), inhibitor deacetylazy</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>histonowej (panobinostat), transplantację autologiczną oraz selektywny inhibitor eksportu jądrowego (selineksor), terapię komórkowe CAR-T (ide-cel i clita-cel) oraz TCE (teklistamab, elranatamab, talkwetamab). Aktualny stan wiedzy, ze względu na brak badań „head to head”, porównujących bezpośrednio nowe leki w tych samych grupach chorych nie pozwala na jednoznaczne wskazanie optymalnej sekwencji terapii. Zaleca się zindywidualizowane podejście do pacjenta, uwzględniające wiek, stan zdrowia, choroby współistniejące, uprzednio stosowane leczenie, poziom toksyczności leków oraz preferencje pacjenta. Obecnie lekiem pierwszego wyboru staje się dostępny w ramach katalogu chemioterapii lenalidomid – zarówno w grupie chorych niekwalifikujących się do przeszczepu (schematy RD i RVD), jak i w grupie pacjentów poddanych transplantacji (leczenie podtrzymującym). PGSz zaznacza, że duże wyzwanie terapeutyczne stanowi leczenie chorych ze szpiczakiem opornym na lenalidomid, stosowanym w leczeniu przedłużonym do progresji. Do terapii preferowanych dla pacjentów opornych na lenalidomid zalicza się: PVD (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), DVD (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon) i KD (karfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup>, deksametazon).</p> <p>W przypadku pierwszej wznowy lub progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub opornych na lenalidomid należy rozważyć wdrożenie według poniższej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon),</li> <li>• KRd (karfilzomib 27 mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid, deksametazon)</li> </ul> <p>W dalszej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>W przypadkach wznowy lub progresji, po co najmniej dwóch liniach leczenia, dostępne są następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pd (pomalidomid, deksametazon),</li> <li>• KD (+/-iza/daratumumab); przy zasadności dalszego leczenia bortezomibem (brak oporności i istotnej toksyczności) – VD lub DVD,</li> <li>• bendamustyna w skojarzeniu z talidomidem (BTD, BTP) lub z bortezomibem (BBD),</li> <li>• u chorych z wysokim stopniem ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie, będących w dobrym stanie biologicznym należy rozważyć przeszczep allogeniczny,</li> <li>• u chorych młodszych, u których możliwa jest kwalifikacja do auto/alloHSCT można uzyskać krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby przy stosowaniu terapii DT-PACE, należy jednak pamiętać o wysokiej toksyczności tego leczenia.</li> </ul> <p>U pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się terapię CAR-T lub TCE (bispecyficzne przeciwciała monoklonalne, ang. bispecific T-cell engagers).</p> <p><b>CAR-T i TCE</b></p> <p>Terapię CAR-T zaleca się u pacjentów leczonych <b>co najmniej trzema liniami obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38</b>.</p> <p>Obecnie dostępne są dwie terapie wykorzystujące układ immunologiczny, tj. dwie terapie CAR-T (<b>idekabtagen wikleucel</b> i clitakabtagen autoleucel) oraz TCE. PGSz zwraca uwagę, że pomimo formalnej dostępności terapii CAR-T, z uwagi na brak finansowania oraz akredytacji ośrodków terapii komórkowych zastosowanie tego leczenia nie jest możliwe. Oczekuje się, że pierwsze ośrodki otrzymają akredytację w 2024 roku.</p> <p>Terapię TCE zaleca się u pacjentów leczonych co najmniej trzema liniami obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38. Pierwsze takie przeciwciało, teklistamab (BCMA/CD3), zarejestrowano w Europie w 2022 roku.</p> <p>Leczenie CAR-T i TCE wykazuje wysoką skuteczność u chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, wiąże się jednak z charakterystycznym profilem toksyczności wynikającym z silnej aktywacji układu immunologicznego – zespół uwalniania cytokin (CRS), ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe, rzadziej grzybicze. Wprowadzenie tych terapii wymaga zaawansowanego monitorowania toksyczności i ścisłej współpracy interdyscyplinarnej. Pomimo odwracalności większości działań niepożądanych wymagają one wczesnego rozpoznania oraz nadzoru doświadczonego zespołu terapeutycznego.</p> |
| NCCN 2025 (USA)                | <p><b>Terapia uprzednio leczonego szpiczaka plazmocytoowego<sup>a,b,c,d,e</sup></b><br/> <b>Choroba nawracająca/oporna po 1-3 wcześniejszych liniach leczenia</b></p> <p>Preferowane schematy<br/> <i>Kolejność nie wskazuje na porównywalną skuteczność</i></p> <p><b>Leczenie preferowane – choroba oporna na anti-CD38</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• karfilzomib + pomalidomid + deksametazon</li> <li>• bortezomib + pomalidomid + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)</li> <li>• iksazomib + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p><b>Leczenie preferowane - choroba oporna na bortezomib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab + karfilzomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• daratumumab + lenalidomid + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• karfilzomib + pomalidomid + deksametazon</li> <li>• daratumumab + pomalidomid + deksametazon (po 1 linii terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomów) (kat. 1)</li> <li>• izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów) (kat. 1)</li> <li>• elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)</li> </ul> <p><b>Leczenie preferowane - choroba oporna na lenalidomid</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab + karfilzomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• daratumumab + bortezomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• pomalidomid + bortezomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• karfilzomib + pomalidomid + deksametazon</li> <li>• daratumumab + pomalidomid + deksametazon (po 1 linii terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomów) (kat. 1)</li> <li>• izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów) (kat. 1)</li> <li>• elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)</li> <li>• iksazomib + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)</li> </ul> <p><b>Leczenie preferowane – terapie CAR-T</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciltakabtagen autoleucel (po 1 linii terapii obejmującej inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący, z opornością na lenalidomid) (kat. 1)</li> <li>• <b>idekabtagen wikleucel</b> (po 2 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anty-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący) (kat. 1)</li> </ul> <p><b>Inne zalecane schematy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• iksazomib + lenalidomid + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• selineksor + bortezomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon</li> <li>• bortezomib + lenalidomid + deksametazon</li> <li>• karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon</li> <li>• daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon</li> <li>• daratumumab + karfilzomib + pomalidomid + deksametazon</li> <li>• elotuzumab + bortezomib + deksametazon</li> <li>• iksazomib + cyklofosfamid + deksametazon</li> <li>• lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon</li> <li>• pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii) (kat. 1)</li> </ul> <p><b>Użyteczne pod specjalnymi warunkami</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• bortezomib + doksorubicyna liposomalna + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• lenalidomid + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon</li> <li>• karfilzomib + deksametazon (kat. 1)</li> <li>• selineksor + karfilzomib + deksametazon</li> <li>• selineksor + daratumumab + deksametazon</li> <li>• wenetoklaks + deksametazon ± daratumumab lub inhibitor proteasomów – wyłącznie dla pacjentów z mutacją t(11;14)</li> <li>• pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii) (kat. 1)</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• selineksor + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)</li> <li>• deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna (w leczeniu progresywnego MM)</li> <li>• deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd ± bortezomib (w leczeniu progresywnego MM)</li> <li>• daratumumab (po ≥2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów lub z podwójną opornością na lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów)</li> </ul> <p><sup>a</sup> wybrane schematy leczenia; zestawienie nie zawiera wszystkich opcji leczenia. Schematy lecznicze w każdej kategorii preferencji są wymienione alfabetycznie</p> <p><sup>b</sup> schematy użyte w 1-3 poprzednich liniach leczenia mogą być użyte ponownie. Należy podjąć próbę wdrożenia leków/klas leków, których pacjent nie otrzymywał lub otrzymywał wcześniej niż w ramach poprzedniej linii leczenia</p> <p><sup>c</sup> autoHSCT powinien być rozważony u pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji oraz nie otrzymali wcześniej przeszczepu lub wystąpiła u nich wydłużona odpowiedź na wcześniej wykonany przeszczep</p> <p><sup>d</sup> jeśli nawrót wystąpi później niż 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, można rozważyć użycie pierwotnie stosowanego schematu</p> <p><sup>e</sup> środki alkilujące mogą wpływać na możliwość pobrania limfocytów T do procedury CAR-T</p> <p><i>Kategorie dowodów i konsensusu przyjęte przez NCCN</i></p> <p><i>Kategoria 1: oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednomyślny konsensus NCCN co do zasadności interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2A: oparte na dowodach niższej jakości, istnieje jednomyślny konsensus NCCN co do zasadności interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2B: oparte na dowodach niższej jakości, istnieje konsensus NCCN co do zasadności interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 3: oparte na dowodach dowolnej jakości, istnieją istotne rozbieżności w opiniach ekspertów NCCN co do zasadności interwencji.</i></p> <p><i>O ile nie zaznaczono inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| EHA-ESMO 2021 (Europa)         | <p><u>Zalecenia dot. leczenia drugiej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Druga procedura autoHSCT jest opcją dla pacjentów, którzy otrzymali pierwotnie terapię obejmującą autoHSCT z następowym podtrzymaniem lenalidomidem i wystąpiła u nich początkowa remisja trwająca ≥ 36 miesięcy (konsensus ekspertów panelu).</li> <li>• Pacjenci, którzy przyjmowali uprzednio terapię opartą na bortezomibie, bez lenalidomidu lub daratumumabu powinni otrzymać schemat oparty na lenalidomidzie, np. KRd, DaraRd, IRd lub EloRd (IA). Leczenie DaraRd pozwala na wydłużenie PFS, podczas na dzień wydania zaleceń tylko w przypadku KRd i EloRd wykazano przewagę nad Rd w zakresie OS.</li> <li>• Pacjenci z chorobą oporną na uprzednio podawany lenalidomid mogą otrzymać terapię PomVD, DaraKd, IsaKd lub DaraVd (IA). PomVD jest schematem zalecanym w ramach drugiej linii u pacjentów opornych na lenalidomid, dającym najlepsze rezultaty PFS. DaraKd na czas wydania zaleceń wiąże się z najlepszymi wynikami PFS w tej grupie pacjentów, leczenie to jednak oczekuje na zatwierdzenie przez EMA. Podobnie IsaKd i SvD, odpowiednie w tym wskazaniu (IA) nie zostały na dzień wydania zaleceń dopuszczone przez EMA.</li> <li>• VenVD jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla pacjentów z t(11;14), którzy nie odpowiadają na lenalidomid przy wrażliwości na Pls (IA), jeśli leczenie to jest dostępne.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. leczenia trzeciej i kolejnych linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom leczonym uprzednio zarówno bortezomibem, jak i lenalidomid lub ze szpiczakiem opornym na te leki zaleca się DaraKd (IA), IsaPd (IA), IsaKd (IA) i EloPd (IIB).</li> <li>• Pacjenci z t(11;14) oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni schematem VenVd, jeśli jest dostępny (IA).</li> <li>• Dla pacjentów ze szpiczakiem opornym na leczenie trzema klasami substancji zaleca się monoterapię Sd lub belantamab mafodotin (IIB), jeśli są dostępne. Oczekuje się na wyniki badań III fazy dotyczących stosowania melflufen, terapii TCEs i CAR-T w grupie pacjentów z opornością na leczenie trzema klasami leków.</li> </ul> <p><i>Poziomy jakości dowodów</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>Dowody z min. jednego dużego badania RCT o metodologii dobrej jakości (niskie ryzyko tendencyjności) lub pochodzące z metaanaliz przeprowadzonych na właściwie przeprowadzonych RCT, bez heterogeniczności</i></li> <li><i>Dowody z badań RCT o mniejszym zakresie lub z dużych badań RCT podejrzewanych o tendencyjność lub z badań o udowodnionej heterogeniczności</i></li> <li><i>Dowody z prospektywnych badań kohortowych</i></li> <li><i>Dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych</i></li> <li><i>Dowody z badań przeprowadzonych bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></li> </ol> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p><i>Sila rekomendacji</i></p> <p>A. <i>Silna rekomendacja – silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną</i></p> <p>B. <i>Ogólna rekomendacja – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność przy ograniczonej korzyści klinicznej</i></p> <p>C. <i>Opcjonalna rekomendacja – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważające ryzyka lub wad interwencji (działania niepożądane, koszty)</i></p> <p>D. <i>Ogólna negatywna rekomendacja – umiarkowane dowody przeciw skuteczności lub na rzecz niekorzystnego działania</i></p> <p>E. <i>Negatywna rekomendacja – silne dowody przeciw skuteczności lub na rzecz niekorzystnego działania</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| IMWG 2021 (międzynarodowe)     | <p><b>Zalecenia dot. leczenia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego</b></p> <p>Najistotniejszą kwestią w większości przypadków nawrotu szpiczaka jest opomość na lenalidomid. Zalecany algorytm postępowania wobec pierwszego nawrotu choroby opornej na lenalidomid przedstawia poniższy schemat.</p> <p><b>Schematy leczenia zalecane po pierwszej wznowie</b></p> <p><u>Brak opomości na lenalidomid</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab + lenalidomid + deksametazon [1A]</li> <li>• karfilzomib + lenalidomid + deksametazon [1A]</li> </ul> <p>Inne opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab + bortezomib + deksametazon [1B]</li> <li>• karfilzomib + deksametazon [1B]</li> <li>• daratumumab + karfilzomib + deksametazon [1B]</li> <li>• izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [1B]</li> <li>• iksazomib + lenalidomid + deksametazon [1B]</li> <li>• elotuzumab + lenalidomid + deksametazon [1B]</li> <li>• pomalidomid + bortezomib + deksametazon [1B]</li> <li>• selineksor + bortezomib + deksametazon [1B]</li> </ul> <p>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu lub karfilzomibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lenalidomid + deksametazon</li> <li>• bortezomib + deksametazon</li> <li>• bortezomib + talidomid + deksametazon</li> <li>• bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon</li> <li>• bortezomib + melfalan + prednizon</li> </ul> <p><u>Choroba oporna na lenalidomid</u></p> <p>Preferowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pomalidomid + bortezomib + deksametazon [1A]</li> <li>• daratumumab + karfilzomib + deksametazon [1A]</li> <li>• izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [1A]</li> </ul> <p>Inne opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab + bortezomib + deksametazon [1B]</li> <li>• karfilzomib + deksametazon [1B]</li> <li>• karfilzomib + pomalidomid + deksametazon [1C]</li> <li>• daratumumab + pomalidomid + deksametazon [1C]</li> <li>• iksazomib + pomalidomid + deksametazon [1C]</li> <li>• W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu, karfilzomibu lub pomalidomidu:</li> <li>• bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon</li> <li>• bortezomib + deksametazon</li> <li>• bortezomib + melfalan + prednizon</li> </ul> <p>Schematy leczenia zalecane po drugiej i następnej wznowie szpiczaka plazmocytoowego</p> <p>Preferowana jedna z opcji terapii pierwszej linii, która nie była wcześniej zastosowana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• izatuksymab + pomalidomid + deksametazon [1A]</li> <li>• daratumumab + karfilzomib + deksametazon [1A]</li> <li>• daratumumab + pomalidomid + deksametazon [1A]</li> <li>• izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [1A]</li> <li>• elotuzumab + pomalidomid + deksametazon [1B]</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>karfilzomib + pomalidomid + deksametazon [1B]</li> </ul> <p>W przypadku niedostępności daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon</li> <li>pomalidomid + deksametazon</li> </ul> <p>Inne opcje leczenia:<br/>Alternatywne terapie zarejestrowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>selineksor</li> <li>panobinostat + inhibitory proteasomów</li> <li>bortezomib + deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (VDT-PACE)</li> <li>belantamab mafodotin (4 linie terapii)</li> </ul> <p>Terapie eksperymentalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>melflufen</li> <li>terapię celowaną na BCMA (CAR-T – idekabtagen wikleucel)</li> <li>wenetoklaks [t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2]</li> </ul> <p><i>Sila rekomendacji w oparciu o GRADE</i><br/> 1 – silna rekomendacja (zalecenie do stosowania)<br/> 2 – słaba/warunkowa rekomendacja (zalecenie można rozważyć, dostosowane do sytuacji)<br/> <i>Jakość dowodów w oparciu o GRADE</i><br/> A – wysoka jakość (np. dobrze zaprojektowane RCT)<br/> B – umiarkowana jakość (np. ograniczenia metodologiczne, niespójność)<br/> C – niska lub bardzo niska jakość (np. dane obserwacyjne, nieprecyzyjne dowody)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| IMWG 2024 (międzynarodowe)     | <p><b>Zalecenia i rekomendacje dot. postępowania w praktyce klinicznej i oceny odpowiedzi na leczenie terapią CAR-T opornego szpiczaka plazmocytozy w oparciu o konsensus ekspercki</b></p> <p>Terapia CAR-T wykazała w leczeniu pacjentów z opornym na wieloliniowe leczenie szpiczakiem obiecującą odpowiedź sięgającą 73-98%. Obecnie dopuszczone są 3 produkty: idekabtagen wikleucel i klitakabtagen autoleucel (zaaprobowane przez FDA i EMA; Health Canada dopuszcza idekabtagen wikleucel, brazylijska ANVISA zatwierdziła użycie klitakabtagenu) oraz euekabtagen autoleucel zatwierdzony przez chińską Krajową Administrację Produktów Medycznych. Terapie CAR-T różnią się od poprzednich metod leczenia specyficznymi efektami toksyczności, wymagającymi dalekosiężnych strategii ich minimalizacji. Panel ekspertów IMWG obejmujący specjalistów z dziedzin przeszczepów komórek krwiotwórczych, terapii komórkowych i leczenia szpiczaka plazmocytozy wydał zalecenia dot. wykorzystania terapii CAR-T w terapii szpiczaka.</p> <p>FDA dopuszcza użycie klita-celu i ide-celu u pacjentów leczonych min. czterema liniami leczenia, podczas gdy EMA określa liczbę dotychczasowo używanych schematów na trzy. Optymalnie ocena możliwości zastosowania CAR-T powinna być przeprowadzona podczas trzeciej w USA, a w Europie – drugiej linii leczenia. Podczas rozważania włączenia CAR-T lub innych immunoterapii istotnym jest stosowanie kryteriów IMWG dotyczących obliczania zrealizowanych linii leczenia, uwzględniających nowe linie terapii przeznaczone dla opornego szpiczaka, leczenie nawrotów i nietolerancję leczenia spowodowaną jego toksycznością.</p> <p><u>Zalecenia dot. selekcji pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Z uwagi na ograniczony dostęp do ośrodków wytwarzania pacjenci powinni być wcześniej kierowani do oceny możliwości zastosowania CAR-T, co umożliwi optymalne zaplanowanie leczenia ratunkowego w oczekiwaniu na leukaferazę.</li> <li>U pacjentów kwalifikujących się zarówno do CAR-T, jak i do TCE, należy w pierwszej kolejności rozważyć przeprowadzenie CAR-T.</li> <li>Nie określono bezwzględnego limitu wieku wykluczającego z terapii CAR-T, należy jednak wziąć pod uwagę indywidualny stan pacjenta.</li> <li>Pomimo ograniczonych doświadczeń w leczeniu pacjentów zależnych od dializ, rosnąca liczba leczonych pacjentów cierpiących na zaburzenia pracy nerek wskazuje na możliwość zastosowania w tej grupie CAR-T z wykorzystaniem dostosowanej dawki fludarabiny.</li> <li>W miarę możliwości należy unikać stosowania leków leukotoksycznych podczas terapii ratunkowej bezpośrednio przez leukaferazę.</li> <li>Wcześniejsza ekspozycja na terapię anty-BCMA może wpłynąć negatywnie na odpowiedź kliniczną na CAR-T. Utrata ekspresji BCMA może stać się problemem powszechniejszym z uwagi na zwiększającą się dostępność terapii skierowanych przeciw BCMA. Wobec braku testu klinicznego potwierdzającego utratę BCMA należy przy pierwszym nawrocie rozważyć zastosowanie terapii skierowanej przeciw innemu antygenowi, jeśli taka jest dostępna.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. leczenia szpiczaka plazmocytozy przed terapią CAR-T</u></p> <p>Przed leukaferazą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W celu zoptymalizowania procesu należy wziąć pod uwagę czas półtrwania leku, jego okres wmywania oraz wpływ na liczbę i stan limfocytów T.</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania leków limfotoksycznych, takich, jak bendamustyna i wysokie dawki cyklofosfamid.</li> <li>• Jeśli to możliwe, należy przyjąć 14-dniowy okres wymywania chemioterapeutyków, pozwalający na odbudowanie populacji limfocytów T.</li> <li>• Jeśli pacjent jest poddawany napromienianiu obejmującemu mniej niż 5% szpiku kostnego, uwzględnienie okresu wymywania może nie być konieczne.</li> <li>• W przypadku terapii kortykosteroidami i lekami immunomodulującymi o krótkim czasie półtrwania można przyjąć okres wymywania zredukowany do 7 dni.</li> </ul> <p>Po leukaferizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy wyborze terapii pomostowej należy wziąć pod uwagę ciężkość choroby oraz wcześniejszy jej przebieg.</li> <li>• Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołów ICANS i IEC-HS oraz późno ujawniających się objawów neurologicznych u pacjentów mocno obciążonych lub z chorobą szybko postępującą należy w pierwszej kolejności dobrać terapię niezawierającą leków, na które szpiczak wykazał oporność.</li> <li>• U pacjentów mało obciążonych chorobą, postępującą powoli, należy rozważyć prowadzenie minimalnej terapii wystarczającej do ograniczenia progresji szpiczaka podczas oczekiwania na dostarczenie komórek do podania w ramach CAR-T, aby zminimalizować ryzyko działań toksycznych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą opóźnić lub uniemożliwić infuzję komórek CAR-T. Terapia może zawierać ten sam schemat, który stosowano przed leukaferizą.</li> <li>• Dane przedkliniczne sugerują, że leki immunomodulujące i przeciwciała anty-CD38 mogą poprawić funkcjonowanie limfocytów T oraz aktywność komórek CAR-T; leki te mogą być stosowane po uwzględnieniu ich okresu wymywania koniecznego do odbudowy populacji przed chemioterapią limfodeplecyjną.</li> <li>• Z uwagi na nieznane w praktyce klinicznej ryzyko niepowodzenia w wytwarzaniu komórek CAR-T, należy rozważyć, jeśli to możliwe, unikanie leków limfotoksycznych (np. bendamustyny lub wysokich dawek cyklofosfamid) w przypadku, gdy może być konieczne ponowne pobranie limfocytów T i powtórne wytworzenie CAR-T.</li> <li>• Efekt stosowania innych terapii anty-BCMA bezpośrednio przed terapią CAR-T na czas wydania zaleceń pozostaje nieznany; z tego powodu, z uwagi na potencjalne obniżenie ekspresji antygenu, terapie anty-BCMA są niezalecane, jeśli dostępne są alternatywne metody leczenia.</li> </ul> |

BCMA, antygen dojrzewania limfocytów B (ang. B-cell maturation antigens); EHA-ESMO, European Hematology Association-European Society for Medical Oncology; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IMWG, International Myeloma Working Group; MM, szpiczak plazmocytowy; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PIs, inhibitory proteasome; TCE, bispecyficzne przeciwciała monoklonalne

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi w przedmiotowym zakresie.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r., obecnie w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” finansowaniem objęte są: karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, elranatamab, izatuksymab, iksazomib, talkwetamab, teklistamab, w tym elranatamab oraz talkwetamab refundowane są od kwietnia 2025 roku, czyli po dacie złożeniu wniosku o refundację leku Abecma.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku                                                  | Zawartość opakowania | Kod GTIN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|----------|----------|----------|
| karfilzomib       | Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg               | 1 fiol.              | 05909991298463 | 728,28   | 771,97   | 771,97   |
|                   | Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg               | 1 fiol.              | 05909991298470 | 2184,84  | 2315,93  | 2315,91  |
|                   | Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg               | 1 fiol.              | 05909991256388 | 4369,68  | 4631,86  | 4631,82  |
| daratumumab       | Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)                      | 1 fiol. 15 ml        | 05413868119596 | 29282,90 | 31039,88 | 31039,88 |
| elotuzumab        | Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg | 1 fiol.              | 08027950032181 | 6264,00  | 6639,84  | 6639,84  |
|                   | Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg | 1 fiol.              | 08027950032198 | 8352,00  | 8853,12  | 8853,12  |
| elranatamab       | Elrexfio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml                                 | 1 fiol. 1,1 ml       | 05415062116289 | 13678,20 | 14498,89 | 14498,89 |
|                   | Elrexfio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml                                 | 1 fiol. 1,9 ml       | 05415062116272 | 23628,24 | 25045,93 | 25045,93 |
| izatuksymab       | Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml         | 1 fiol. a 25 ml      | 05909991427832 | 10599,17 | 11235,12 | 11235,12 |
|                   | Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml         | 1 fiol. a 5 ml       | 05909991427818 | 2119,83  | 2247,03  | 2247,03  |
| iksazomib         | Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg                                              | 3 szt.               | 03400930077696 | 17820,00 | 18889,20 | 14481,72 |
|                   | Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg                                                | 3 szt.               | 03400930077719 | 17820,00 | 18889,20 | 18889,20 |
|                   | Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg                                                | 3 szt.               | 03400930077726 | 17820,00 | 18889,20 | 18889,20 |
| talkwetamab       | Talvey, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml                                    | 1 fiol. 1,5 ml       | 05413868122503 | 1563,30  | 1657,10  | 1657,10  |
|                   | Talvey, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml                                   | 1 fiol. 1 ml         | 05413868122510 | 20844,00 | 22094,64 | 22094,64 |
| teklistamab       | Tecvayli, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml                                 | 1 fiol. 3 ml         | 05413868121575 | 3996,00  | 4235,76  | 4235,76  |
|                   | Tecvayli, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml                                 | 1 fiol. 1,7 ml       | 05413868121582 | 20379,60 | 21602,38 | 21602,38 |

CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; WLF, wysokość limitu finansowania

Dodatkowo, w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia MZ) w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego refundowane są leki tj. pomalidomid, lenalidomid, bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, cytarabina, dakarbazylna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, Ifosfamidum, melfalan, pleryksafor.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Uzasadnienie wnioskodawcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <p>Terapie będące standardowym leczeniem przeciwszpiczakowym (ang, standard of care, SoC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)</b>, który w Polsce finansowany jest w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych bez oporności na bortezomib;</li> <li><b>daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)</b>, który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia;</li> <li><b>elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)</b>, który jest refundowany począwszy od trzeciej linii leczenia (w tym u wcześniej leczonych schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu) u pacjentów, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;</li> <li><b>iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)</b>, który jest refundowany od drugiej do czwartej linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)];</li> <li><b>izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)</b>, który jest finansowany począwszy od trzeciej linii leczenia po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu;</li> <li><b>karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)</b>, który jest finansowany jest w warunkach polskich w 2-4 linii terapii;</li> <li><b>karfilzomib + deksametazon (Kd)</b>, który jest refundowany od drugiej do czwartej linii leczenia;</li> <li><b>teklistamab (tecli)</b>, który jest finansowany począwszy od czwartej linii leczenia, u pacjentów u których stosowano lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty CD38 i w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby.</li> </ul> <p>Dodatkowo schematy przeciwszpiczakowe refundowane w ramach katalogu chemioterapii.</p> | <p>We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym w polskich, terapią zalecaną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym są przede wszystkim terapie CAR-T lub schematy trójkowe uwzględniające nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne).</p> <p>Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór terapii drugiej (i kolejnych linii) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym powinien być zindywidualizowany, zależny przede wszystkim od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz jego efektywności. Biorąc pod uwagę kryteria refundacyjne w proponowanym i obowiązującym programie lekowym oraz wytyczne kliniczne wśród komparatorów należy wskazać przede wszystkim terapie będące standardowym leczeniem przeciwszpiczakowym (SoC) stosowanymi w Polsce począwszy od trzeciej linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego.</p> | Wybór prawidłowy                   |

#### Komentarz analityków Agencji

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, wybór komparatorów wydaje się być prawidłowy. Jednak należy podkreślić, że od kwietnia 2025 r. we wnioskowanym wskazaniu finansowane są również monoterapie – elranatamab (Elra) oraz talkwetamab (Tal). Obie technologie, podobnie jak wskazany przez wnioskodawcę teklistamab, refundowane są od 4. linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr       | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Uwagi oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja      | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego</li> <li>po uprzednio co najmniej 2 liniach (metody/schematy) leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazaniu progresji choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia,</li> <li>ECOG 0-1</li> </ul>                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież (&lt;18 lat),</li> <li>chorzy uprzednio nieleczeni (nowo rozpoznany szpiczak plazmocytoowy),</li> <li>przeciwwskazania wg ChPL</li> </ul>                                                                                                       | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Interwencja    | <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia CAR-T idekabtagenem wikleucelu (ide-cel) stosowana zgodnie z zapisami aktualnej ChPL Abecma</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Komparator     | <ul style="list-style-type: none"> <li>standardowe leczenie przeciwszpiczakowe (SoC),</li> <li>teklistamab (tecli) [od 4 linii leczenia]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          | Należy podkreślić, że od 04.2025 r. refundowane są również bispecyficzne przeciwciała elranatamab oraz talkwetamab, które stanowią alternatywę dla wnioskowanej technologii. Natomiast na dzień złożenia wniosku komparatory wskazane przez wnioskodawcę wydają się być prawidłowe. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</li> <li>odpowiedź na leczenie (ORR), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR)</li> <li>minimalna choroba resztkowa (MRD)</li> <li>przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), czas do kolejnej terapii przeciwszpiczakowej (TTNT)</li> </ul> </li> <li>jakość życia (QoL),</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie</li> </ul>                                                                                                                                                   | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Typ badań      | <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków i analizy ekonomiczne;</li> <li>abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej (oprócz skorygowanych porównań pośrednich i badań RWE w</li> </ul> | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Parametr | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria wykluczenia                               | Uwagi oceniającego |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|
|          | <p>punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• standardowe leczenie przeciwszpizczakowe 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;</li><li>• raporty HTA i przeglądy systematyczne dot. oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ide-cel (Abecma), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytyczną ocenę wyników i ich syntezy</li></ul> | <p>przypadku braku publikacji pełnotekstowych)</p> |                    |

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; RWE, dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. Real-World Evidence)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa ide-cel w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby, dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library z datą odcięcia – 16.01.2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych, listy bibliograficzne odnalezionych opracowań oraz abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 02.06.2025 r. W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla idekabtagenu wikleucelu (ide-cel), do analizy klinicznej włączono przede wszystkim:

- **RCT KarMMa-3** (NCT03651128; Rodríguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024; ab. konf.: Rodríguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024) celem porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa **ide-cel** (n=254) **vs leczenie standardowe** (SoC; n=132) u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (RRMM), którzy otrzymali wcześniej **≥ 2 schematy** leczenia MM (maks. 4), w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby;
- **badanie jednoramienne II fazy KarMMa** (NCT03361748; Munshi 2021, Delforge 2022, Shah 2022, Delforge 2023, ab. konf. Anderson 2021, Anderson 2021a, Raje 2020, Berdeja 2020, Delforge 2021, Goldschmidt 2022, Einsele 2022b i Rodríguez-Otero 2022a) oceniające **ide-cel** (n=128) w leczeniu pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej **≥ 3 schematy** leczenia (w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38) oraz u których stwierdzono oporność na ostatnią stosowaną terapię;
- **badanie jednoramienne I fazy CRB-401** (NCT02658929; Raje 2019, Lin 2023) oceniające **ide-cel** (n=33) u pacjentów z RRMM, którzy trzymali wcześniej **≥ 3 schematy** leczenia, w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący (badanie eskalacji/rozszerzenia dawki);
- 3 analizy prezentujące **porównania pośrednie terapii ide-cel vs SoC** w populacji z RRMM, tj. Jagannath 2021, Maciel 2024 i Shah 2022a;

- nieopublikowane porównanie pośrednie metodą MAIC wnioskodawcy – analiza BMS 2022 oceniające skuteczność ide-cel vs teklistamab (tecli) w populacji pacjentów z RRMM,
- badania efektywności praktycznej (RWE):
  - Song 2024 (wyniki w formie ab. konferencyjnego), tj. badanie obserwacyjne celem porównania skuteczności i bezpieczeństwa wybranych terapii CAR-T (n=391; w tym ide-cel n=277) z tecli (n=458);
  - oraz 23 RWE dot. m.in. skuteczności i bezpieczeństwa ide-cel, tj. 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 prowadzone 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 (FDA).

Do analizy włączono też 13 przeglądów systematycznych, tj. 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. W 9 z nich przeprowadzono metaanalizę, tj. Akhtar 2024, Chitkara 2024, Cardos dos Santos 2024, Han 2024, Hu 2023, Liang 2024, Mazetto 2024, Perei-ra 2024 i Zhang 2021.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dot. wnioskowanej technologii, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RCT KarMMa-3</b><br>(NCT03651128;<br><i>Rodriguez-Otero 2023, Ailawadhi 2024, Delforge 2024; ab. konf.: Rodriguez Otero 2023b, Scheid 2024a, Baz 2023, Delforge 2023b, Delforge 2023c, Rodríguez Otero 2023a, Einsele 2024)</i><br><br><u>Źródło finansowania:</u><br>2seventy bio (dawniej bluebird bio) i Celgene, spółka Bristol-Myers Squibb | <b>Typ:</b> randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy z grupą kontrolną<br><b>Liczba ośrodków:</b> 49 ośrodków z 12 krajów<br><b>Randomizacja:</b> tak, 2:1<br><b>Zaślepienie:</b> nie, badanie otwarte<br><b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i><br><b>Interwencja:</b> idekabtagen wikleucel (ide-cel), ale najpierw leukaferaza, leczenie pomostowe (opcjonalnie), CTH limfodeplecyjna (ułatwia przyjęcie komórek CAR-T) a potem wlew ide-cel: 445 × 10 <sup>6</sup> komórek CAR-T; a następnie obserwacja po leczeniu.<br><b>Komparator:</b> terapia standardowa (SoC): <ul style="list-style-type: none"><li>• daratumumab, pomalidomid i deksametazon (DPd);</li><li>• daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVd);</li><li>• iksazomib, lenalidomid i deksametazon (IRd);</li><li>• karfilzomib i deksametazon (Kd);</li><li>• elotuzumab, pomalidomid i deksametazon (EloPd).</li></ul> <b>Follow-up:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• mediana 18,6 mies. dla analizy interim (Rodriguez-Otero 2023)</li><li>• mediana 24,1 mies. dla dodatkowej analizy bezpieczeństwa (ab. konf. Baz 2023)</li></ul> | <b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• wiek ≥18 lat;</li><li>• udokumentowana diagnoza RRMM i choroba mierzalna;</li><li>• ≥2 wcześniejsze schematy leczenia MM;</li><li>• wcześniejsze leczenie daratumumabem, inhibitorem proteasomu i schematem zawierającym związek immunomodulujący przez ≥2 kolejne cykle;</li><li>• oporność na ostatni schemat leczenia;</li><li>• przynajmniej minimalna odpowiedź na ≥1 wcześniejszą terapię;</li><li>• status ECOG 0-1;</li><li>• ustąpienie wszelkich toksyczności niehematologicznych spowodowanych wcześniejszym leczeniem do nasilenia 1 stopnia lub wartości wyjściowej, z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej stopnia 2;</li><li>• odpowiedni dostęp naczyniowy dla leukaferazy;</li><li>• 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)</li><li>• kobiety w wieku rozrodczym z ujemnym wynikiem testu ciążowego, abstynencją/stosowaniem środków antykoncepcyjnych, niekarmiące</li></ul> | <b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie wolne od progresji* (PFS) oceniane przez niezależny komitet (IRC);</li></ul> <b>Kluczowe drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• odpowiedź obiektywna (ogólna) na leczenie (ORR), w tym odsetek całkowitych odpowiedzi (CR);</li><li>• przeżycie całkowite (OS);</li><li>• profil bezpieczeństwa;</li><li>• jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).</li></ul> <b>Pozostałe punkty końcowe – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 19.9.1</b> |

| Badanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 30,9 mies. dla analizy końcowej (Ailawadhi 2024)</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> populacja ITT, n=386:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ide-cel, n=254;</li> <li>SoC, n=132</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>piersią, nie oddające komórek jajowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adekwatnie mężczyźni utrzymujący abstynencję seksualną i wstrzymujący się od oddawania nasienia;</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2.1.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia, m.in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek istotny stan chorobowy, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub choroba psychiczna, która uniemożliwiałaby uczestnikowi udział w badaniu/interpretację danych z badania czy naraża na niedopuszczalne ryzyko;</li> <li>niewydzielniczy MM;</li> <li>nieprawidłowości laboratoryjne;</li> <li>niewystarczająca czynność płuc;</li> <li>inne nowotwory w okresie 5 lat;</li> <li>aktywna lub przebyta białaczka plazmocytoza, makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS lub amyloidozę;</li> <li>zaangażowanie OUN w szpiczaka lub klinicznie istotne choroby OUN;</li> <li>kliniczne objawy leukostazy płucnej i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego;</li> <li>POChP;</li> <li>allo- lub auto-HSCT w ciągu ostatnich 12 tyg.;</li> <li>ciężkie schorzenia kardiologiczne;</li> <li>niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne (HIV czy HCV/HBV);</li> <li>nadwrażliwość na którykolwiek schemat leczenia;</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2.1.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>KarMMA</b><br/>(NCT03361748; Munshi 2021, Delforge 2022, Shah 2022, Delforge 2023, ab. konf. Anderson 2021, Anderson 2021a, Raje 2020, Berdeja 2020, Delforge 2021, Goldschmidt 2022, Einsele 2022b i Rodríguez-Otero 2022a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>2seventy bio (dawniej bluebird bio) i Celgene,</p> | <p><b>Typ:</b> otwarte, wieloośrodkowe badanie II fazy bez grupy kontrolnej (jednoramienne)</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 48 ośrodków w krajach Europy i Ameryki Płn.</p> <p><b>Randomizacja:</b> nd</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nd</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nd</p> <p><b>Interwencja:</b> ide-cel, ale najpierw leukaferaza, leczenie pomostowe (opcjonalnie), CTH limfodeplecyjna (ułatwia przyjęcie komórek CAR-T) a potem wlew ide-cel: <math>150 \times 10^6</math>, <math>300 \times 10^6</math> lub <math>450 \times 10^6</math> komórek CAR-T.</p> <p><b>Komparator:</b> nd</p> <p><b>Follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 13,3 mies. (Munshi 2021, Delforge 2022);</li> </ul> | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>udokumentowana diagnoza RRMM i choroba mierzalna;</li> <li>wcześniejsze otrzymanie <math>\geq 3</math> linii leczenia MM;</li> <li>status ECOG 0-1;</li> <li>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;</li> <li>ujemny wynik testu ciążowego z surowicy przed leczeniem + skuteczna antykoncepcja</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 19.9.2.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólna odpowiedź na leczenie (ORR);</li> </ul> <p><b>Kluczowe drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek odpowiedzi całkowitych (CR);</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi (TTR);</li> <li>zczas trwania odpowiedzi (DoR);</li> <li>PFS;</li> <li>OS;</li> <li>minimalna choroba resztkowa (MRD);</li> <li>profil bezpieczeństwa;</li> <li>farmakokinetyka i immunogenność;</li> <li>HRQoL.</li> </ul> |

| Badanie                                                                                                                                                                      | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| spółka Bristol-Myers Squibb                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 15,4 mies. (Anderson 2021);</li> <li>mediana 24,8 mies. (Anderson 2021a)</li> </ul> <b>Liczba pacjentów:</b> n=128                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Kryteria wykluczenia, m.in.:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zajęcie OUN przez szpiczak i inne klinicznie istotne choroby OUN;</li> <li>białaczka plazmocytoza, makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS lub amyloidozą;</li> <li>nieprawidłowości laboratoryjne;</li> <li>niewystarczająca czynność płuc i innych narządów;</li> <li>allo-HSCT / przeciwnowotworowe terapie genowe/komórkowe oceniana w badaniach, lub terapia ukierunkowana na BCMA.</li> </ul> Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 19.9.2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>CRB-401</b><br><i>(NCT02658929; Raje 2019, Lin 2023)</i><br><br><u>Źródło finansowania:</u><br>2seventy bio (dawniej bluebird bio) i Celgene, spółka Bristol-Myers Squibb | <b>Typ:</b> eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1<br><b>Liczba ośrodków:</b> 9 ośrodków w USA<br><b>Randomizacja:</b> nd<br><b>Zaślepienie:</b> nd<br><b>Typ hipotezy:</b> nd, badanie 2-częściowe: etap eskalacji dawki i etap rozszerzenia dawki; w części pierwszej zastosowano schemat eskalacji dawki 3 + 3 dla ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki<br><b>Interwencja:</b> ide-cel <ul style="list-style-type: none"> <li>faza eskalacji dawki: <math>50 \times 10^6</math>, <math>150 \times 10^6</math>, <math>450 \times 10^6</math> i <math>800 \times 10^6</math> komórek CAR-T (<math>\pm 20\%</math>);</li> <li>faza rozszerzenia dawki: <math>150 \times 10^6</math> do <math>450 \times 10^6</math> komórek CAR-T.</li> </ul> Przed wlewem ide-cel leukaferaza, leczenie pomostowe (opcjonalnie), CTH limfodeplecyjna (cyklofosfamid i fludarabina).<br><b>Komparator:</b> nd<br><b>Follow-up:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 15 mies. w fazie eskalacji dawki i 7 mies. w fazie rozszerzania dawki + analiza post-hoc: 18,1 mies.</li> </ul> <b>Liczba pacjentów:</b> n=33 | <b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>udokumentowana diagnoza RRMM i choroba mierzalna;</li> <li><math>\geq 3</math> różne wcześniejsze schematy leczenia MM, w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący lub oporność na obie te klasy leków;</li> <li>status ECOG 0-1;</li> <li>odpowiednia czynność narządów wewnętrznych;</li> <li>ustąpienie wszelkich toksyczności niehematologicznych;</li> <li>ekspresja BCMA w błonie komórkowej;</li> <li>ujemny wynik testu ciążowego z surowicy przed leczeniem + skuteczna antykoncepcja</li> </ul> Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 19.9.3.<br><b>Kryteria wykluczenia, m.in.:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie terapiami systemowymi w ciągu 14 dni przed leukaferazą lub CTH w ramach badania;</li> <li>trwające leczenie przewlekłymi środkami immunosupresyjnymi;</li> <li>wcześniejszy przeszczep szpiku kostnego od dawcy spokrewnionego lub leczenie jakąkolwiek terapią opartą na genach w leczeniu raka;</li> <li>rozpoznane choroby, m.in. OUN, wątroby, udar, zator płucny etc.</li> </ul> Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 19.9.3. | <b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa;</li> </ul> <b>Kluczowe drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź obiektywna (ogólna) na leczenie (ORR), w tym odsetek całkowitych odpowiedzi (CR);</li> </ul> <b>Eksploracyjne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS);</li> <li>minimalna choroba resztkowa (MRD);</li> <li>kinetyka komórek ide-cel i poziomu rozpuszczalnego BCMA (sBCMA) w czasie.</li> </ul> |

a) PFS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w populacji ITT

AKL, analiza kliniczna; allo-/auto-HSCT, allogeniczny/autologiczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego; BCMA, antygen dojrzewania komórek B (ang. B-cell maturation antigen); CTH, chemioterapia; ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; ide-cel, idekabtagen wikleucel; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis); MM, szpiczak plazmocytowy/mnogi (ang. multiple myeloma); OS, przeżycie całkowite; OUN, ośrodkowy układ nerwowy; PFS, przeżycie wolne od progresji; POChP, przewlekła obturacyjna choroba płuc; RRMM, nawracający/oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy; SoC, leczenie standardowe (ang. standard of care)

Badania dot. efektywności praktycznej ide-cel zostały omówione skrótowo w rozdz. 4.2.1.5 niniejszej AWA.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej otwartego RCT KarMMa-3 zgodnie z Cochrane RoB2. Dla ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danym badaniu oceniano ogółem jako niskie. Natomiast należy mieć na uwadze, że ww. RCT miało charakter otwarty a brak zaślepienia w kontekście subiektywnych punktów końcowych jak np. HRQoL czy zdarzenia niepożądane, mógł mieć wpływ na ich wyniki. Mimo to pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. PFS był oceniany przez niezależnych, zaślepionych recenzentów, co może ograniczać wpływ ww. ograniczenia.

W przypadku pozostałych badań pierwotnych opisanych przez wnioskodawcę, szczegółową ocenę ich jakości uwzględniono w AKL wnioskodawcy rozdz. 19.9.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- dla badania KarMMa-3:
  - badanie otwarte, prowadzone bez zaślepienia (zarówno pacjenci, jak i badacze wiedzieli, jaki rodzaj leczenia otrzymują; co mogło wpłynąć na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, zwłaszcza w przypadku subiektywnych punktów końcowych jak jakość życia, bezpieczeństwo);
  - możliwość zastosowania terapii pomostowej (pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej ide-cel mogli wymagać terapii pomostowej w trakcie procesu wytwarzania ide-cel, a jej skuteczność mogła różnić się między pacjentami, co mogło również wpłynąć na wyniki badania; ponadto protokół wymagał 14-dniowego okresu wypłukiwania (washout) między terapią pomostową a chemioterapią limfodeplecyjną, co stanowiło dodatkowe wyzwanie w przypadku pacjentów z szybko postępującą chorobą);
  - 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);
  - brak końcowych wyników analizy przeżycia całkowitego, ponieważ uniemożliwia ostateczne wnioskowanie na ten temat względnego efektu między ocenianymi interwencjami;
- dla badania KarMMa:
  - przeprowadzone w schemacie jednoramiennym (bez grupy kontrolnej i bez zaślepienia);
  - podstawową analizę skuteczności ide-cel przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie ide-cel (n=128, tj. 91,4% chorych w badaniu), a analizę pierwszorzędowego punktu końcowego (ORR) przedstawiono dla wszystkich 140 chorych włączonych do badania;
  - w protokole badania KarMMa dopuszczano stosowanie ide-cel w następujących dawkach docelowych:  $150 \times 10^6$ ,  $300 \times 10^6$  oraz  $450 \times 10^6$  komórek CAR-T we wlewie., natomiast dawka docelowa równa  $150 \times 10^6$  komórek CAR-T nie jest objęta zakresem dawki dopuszczalnym zgodnie z ChPL (należy jednak zaznaczyć, że taką dawkę otrzymało jedynie 4/128 [3,1%] pacjentów);
  - część danych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych (dodatkowe dane dla analizy pierwotnej i wyniki analiz, przeprowadzonych przy dłuższych okresach obserwacji);
  - zgodnie z protokołem badania, w razie potrzeby, dopuszczano stosowanie leczenia pomostowego (taką terapię zastosowano u 88% pacjentów włączonych do badania; stosowano różne grupy leków; skuteczność terapii pomostowej mogła różnić się między pacjentami, co mogło wpłynąć na wyniki badania) a dodatkowo wymagano 14-dniowego okresu wypłukiwania pomiędzy terapią pomostową a chemioterapią limfodeplecyjną, co stanowiło wyzwanie w przypadku pacjentów z szybko postępującą chorobą;
- dla 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, dlatego też charakterystyka populacji 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, ale kryteria selekcji do badań nie były w pełni zgodne;

- 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;
- 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; ponadto, 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;
- w części analizowanych badań uwzględniono dane z stosunkowo krótkiego okresu obserwacji (szczególnie w badaniu KarMMa – mediana 10,2 mies.);
- definicje punktów końcowych w porównywanych badaniach, uwzględnionych w analizach Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a, w większości przypadków były zgodne, ale w analizie Shah 2022a, wykorzystującej wyniki badań KarMMa i MAMMOTH obserwowano pewne rozbieżności pomiędzy analizowanymi badaniami dot. definicji OS;
- 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;
- dla porównania pośredniego ide-cel vs teklistamab (analiza BMS 2022):
  - nieopublikowane dane dostarczone przez Zleceniodawcę;
- dla badań efektywności praktycznej (RWE):
  - opierają się na danych zebranych retrospektywnie (z baz danych, rejestrów szpitalnych, elektronicznych kart pacjentów), co zwiększa ryzyko błędu selekcji i niekompletności danych a także utrudnia ocenę heterogeniczności włączonej populacji;
  - mogły uwzględniać powtarzających się pacjentów (badania prowadzone w tych samych ośrodkach);
  - brak szczegółowych kryteriów selekcji w badaniach RWE uniemożliwia pełne porównanie badań między sobą oraz ocenę, czy włączana populacja spełnia kryteria włączenia do programu lekowego;
  - 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; 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).

### Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją KarMMa-3, które bezpośrednio porównywało ide-cel z terapią standardową (SoC), 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 2022a, materiały nieopublikowane od firmy). Ze względu na dużą liczbę potencjalnych komparatorów

wchodzących w zakres leczenia standardowego, pomimo dostępności wiarygodnego 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 niepublikowana analiza MAIC prezentująca takie porównanie oraz ocena porównawcza na podstawie danych RWE, potwierdzająca te wyniki”.

### Komentarz analityków Agencji

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest wskazany również przez wnioskodawcę brak porównania bezpośredniego terapii ide-cel wraz z wszystkimi refundowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. teklistamabem (tecli) w populacji z RRMM. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie MAIC celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa ww. terapii, jednak trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Wnioskodawca opracował je na podstawie różnych źródeł informacji (badania jednoramienne), które mają bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki, przez co analiza porównawcza charakteryzuje się niskim poziomem wiarygodności. Uzupełnia jednak ww. dane o wyniki rzeczywistej praktyki klinicznej w postaci badania RWE Song 2024, gdzie dokonano porównania skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa terapii CAR-T vs tecli. Należy mieć jednak na uwadze, że ww. RWE zostało opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego i dotyczyło nie tylko wnioskowanej terapii ide-cel, (n=277) ale również innej terapii CAR-T, mianowicie ciltakabtagenu autoleucelu (cilta-cel, n=114). Zgodnie z treścią analizowanego przez wnioskodawcę abstraktu można wywnioskować, że w badaniu przeprowadzono też analizy w podgrupach pacjentów, gdzie w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wyniki były bardziej korzystne dla cilta-cel niż wnioskowanej terapii ide-cel w porównaniu do tecli.

W zakresie porównania ide-cel z leczeniem standardowym (SoC) przedstawiono analizy dotyczące różnych schematów terapeutycznych. Odnaleziono jedno RCT KarMMA-3 porównujące bezpośrednio ide-cel z SoC (tj. 5 schematami leczenia RRMM: DPd, DVd, IRd, Kd oraz EloPd. Jedynie schemat DPd, tj. daratumumab, pomalidomid i deksametazon nie odzwierciedla aktualnych warunków refundacyjnych w Polsce. Dodatkowo wnioskodawca przedstawia 3 porównania pośrednie (Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a), które mają uzupełnić ww. porównanie ide-cel vs SoC o dane w zakresie innych schematów terapeutycznych niż uwzględnione w RCT KarMMA-3. Mając na uwadze szeroki wachlarz opcji terapeutycznych uwzględnionych po stronie komparatora SoC (np. 94 różnych schematów leczenia w Jagannath 2021/Maciel 2024, gdzie do najczęstszych należały schematy nierefundowane w Polsce), utrudnione jest wnioskowanie w zakresie porównania ide-cel z wszystkimi możliwymi schematami terapeutycznymi w Polsce. Wspomniane wcześniej RCT nie uwzględnia wszystkich możliwych opcji, natomiast porównania pośrednie wskazują na rozproszenie schematów, co może wskazywać na brak wystandaryzowanego leczenia we wnioskowanej populacji. Ponadto wspomniane porównania pośrednie (Jagannath 2021, Maciel 2024, Shah 2022a) charakteryzują się wątpliwościami metodologicznymi w zakresie uwzględnionych w nim badań. Jagannath 2021 to syntetyczne porównanie pośrednie, odbiega istotnie od klasycznych porównań pośrednich jak MAIC czy Bucher mając na uwadze, że tylko jedno z ramion (ide-cel) pochodzi z badania klinicznego KarMMA a drugie ramię (KarMMA-RW) pochodzi z wielu źródeł i nie stanowi wspólnego ramienia kontrolnego (ramię syntetyczne oparte na danych rzeczywistych, z wagowaniem IPTW, ang. inverse probability treatment weighting). Z kolei Shah 2022a to porównanie pośrednie metodą MAIC, które było obarczone błędami wynikającymi z różnic w populacjach pacjentów i metodologii badań źródłowych (dostępność danych indywidualnych pacjentów [IPD] była ograniczona, wystąpiły różnice w definicjach punktów końcowych i metodach oceny odpowiedzi między badaniami co mogło wpłynąć na porównywalność wyników). W ramach porównania Maciel 2024 zastosowano Multilevel Network Meta-Regression (ML-NMR), tj. rozszerzenie metaanalizy sieciowej, jednak podobnie jak wspomniane wyżej porównania pośrednie, wyniki tego rodzaju analiz powinny być interpretowane z odpowiednią ostrożnością ze względu na złożoność metody i pewne ograniczenia (np. wymóg dostępności danych IPD, założenie wspólnych modyfikatorów efektu – SEM).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, oprócz niżej opisanych badań pierwotnych, tj. RCT KarMMa-3 (dla porównania ide-cel vs SoC), 24 badań efektywności praktycznej (RWE) i 4 porównań pośrednich (dla ide-cel vs SoC: Jagannath 2021, Maciel 2024 i Shah 2022a; dla ide-cel vs tecli: BMS 2022), włączono również 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) wskazujących na istotną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii anty-BCMA CAR-T (w tym ide-cel) u pacjentów z RRMM.

Wnioskodawca przedstawia również wyniki badań jednoramiennych, jak opisane w rozdz. 4.1.3.1 niniejszej AWA, badanie KarMMa i CRB-401. Wyniki pozostają spójne z niżej opisanymi badaniami, w szczególności RCT, wskazując na wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie i akceptowalny profil bezpieczeństwa interwencji pomimo licznych przypadków zespołu uwalniania cytokin (CRS, głównie o łagodnym/umiarkowanym przebiegu). Szczegółowe wyniki w zakresie ww. opracowań wtórnych, jak i badań jednoramiennych znajdują się w AKL wnioskodawcy – odpowiednio w rozdz. 3, 6 i 7.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ide-cel vs leczenie standardowe

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o randomizowane badanie 3 fazy z grupą kontrolną o akronimie **KarMMa-3** (NCT03651128), którego celem było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ide-cel (n=254) z leczeniem standardowym (SoC; n=132) u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej  $\geq 2$  schematy leczenia (maks. 4), w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których wykazano progresję choroby pomimo ww. leczenia.

W związku z szerokim wachlarzem schematów leczenia standardowego, wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki pochodzące z trzech porównań pośrednich uwzględniających ide-cel oraz SoC. Wyniki te omówiono w rozdz. 4.2.1.3 niniejszej AWA.

##### **RCT KarMMa-3**

Rekrutacja do badania KarMMa-3 trwała od maja 2019 r. do kwietnia 2022 r. (49 ośrodków, 12 krajów). Łącznie 254 pacjentów spełniających kryteria włączenia zostało losowo przydzielonych do grupy interwencji ide-cel i 132 chorych do grupy SoC (populacja ITT).

W grupie ide-cel (n=254) pacjenci zostali wcześniej poddani leukaferizie (pobranie komórek krwi obwodowej zawierających limfocyty T, n=249), część z nich otrzymała również leczenie pomostowe (n=213), a następnie na 5 dni przed wlewem ide-cel otrzymali CTH limfodeplecyjną (n=227, celem redukcji liczby limfocytów T, aby ułatwić przyjęcie komórek CAR-T). Do wlewu ide-cel zakwalifikowało się ostatecznie 225 pacjentów z ww. zrandomizowanej grupy. Ośrodki realizujące badanie zapewniały dostęp do tocilizumabu w przypadku wystąpienia ewentualnych zdarzeń niepożądanych wynikających z zastosowania CAR-T, tj. zespołu uwalniania cytokin (CRS).

W grupie kontrolnej SoC (n=132), ostatecznie do leczenia zakwalifikowano 126 osób a pacjenci otrzymywali 5 różnych schematów leczenia, tj. daratumumab, pomalidomid i deksametazon (DPd; n=41); daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVs; n=7); icksazomib, lenalidomid i deksametazon (IRd; n=20); karfilzomib i deksametazon (Kd; n=28) oraz elotuzumab, pomalidomid i deksametazon (EloPd; n=30). **Jedynie schemat trójkowy DPd (n=41) nie znajduje się obecnie wśród refundowanych opcji leczenia w Polsce.**

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależny komitet (IRC). Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano m.in. odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR, w tym odsetek całkowitych odpowiedzi – CR), całkowity czas przeżycia (OS), jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) oraz profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, AEs).

Ocenę skuteczności klinicznej ide-cel przeprowadzono zarówno w populacji ITT (podejście konserwatywne), jak i mITT (pacjenci z populacji ITT, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania) oraz populacji możliwej do oceny skuteczności (ang. efficacy evaluable, tzw. populacji leczonej, obejmującej pacjentów ITT, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania i przeszli co najmniej 1 ocenę skuteczności po leczeniu). Ocenę bezpieczeństwa ide-cel przeprowadzono natomiast wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leczenia.

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej przedstawiono z datą odcięcia 18.04.2022 r. dla analizy przejściowej (ang. interim analysis) – mediana obserwacji 18,6 mies. (Rodriguez-Otero 2023) oraz z datą odcięcia 28.04.2023 r. dla analizy końcowej – mediana obserwacji 30,9 mies. (Ailawadhi 2024).

Wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla ww. okresów obserwacji, ale też dla mediany 24,1 mies. w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa ide-cel (ab. konf. Baz 2023).

### Charakterystyka populacji

Wśród populacji ITT, dane wyjściowe były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami. Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 63 lata a blisko 60% pacjentów stanowiły osoby poniżej 65 r.ż. Większość badanych stanowili mężczyźni (ok. 60%) a grupą dominującą byli pacjenci pochodzenia kaukaskiego (68% w grupie ide-cel i 59% w grupie SoC). Duże obciążenie/masę szpiczaka stwierdzono u prawie jednej trzeciej włączonej populacji (28% w grupie ide-cel i 26% w grupie SoC).

Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia wyniosła 3 w obu grupach. Ponad 80% pacjentów było wcześniej poddanych auto-HSCT, 66% miało jedno przeszczepienie, a ok. 20% więcej niż jedną procedurę. Radioterapię stosowano u 35% pacjentów. Wśród 90% pacjentów wykazano chorobę oporną na leki immunomodulujące, u ok. 74% chorobę oporną na inhibitory proteasomu i wśród 95% chorobę oporną na daratumumab. Blisko 66-67% badanych miało chorobę oporną na trzy klasy leków.

### Skuteczność kliniczna

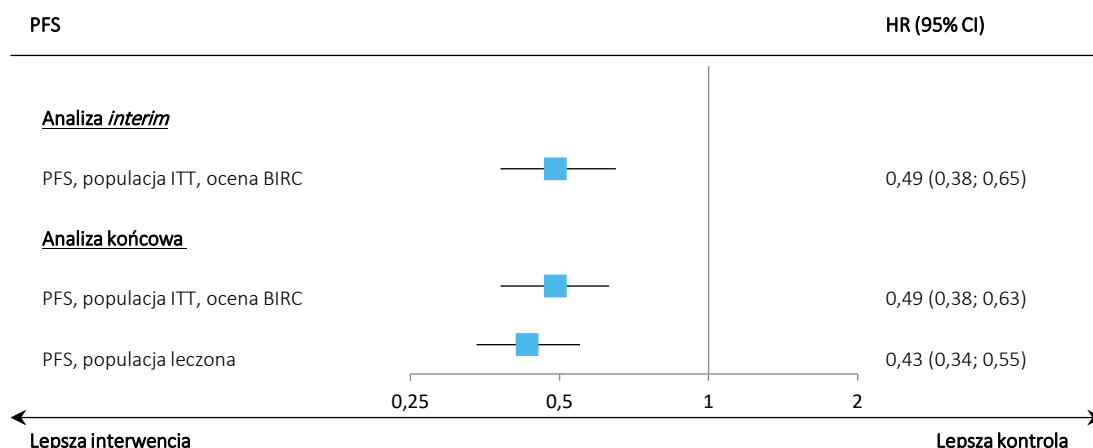
#### Pierwszorzędowy punkt końcowy – PFS

Analiza końcowa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT (mediana obserwacji: 30,9 mies.) wykazała **51% istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu u chorych leczonych ide-cel względem SoC (HR=0,49; 95%CI: 0,38; 0,63; p<0,0001)**. Redukcja ta została podtrzymana z analizy przejściowej (interim, mediana obserwacji: 18,6 mies.) w tożsamej populacji. Mediana PFS w grupie ide-cel wynosiła 13,8 mies. (95%CI: 11,8; 16,1) a dla grupy kontrolnej SoC - 4,4 mies. (95%CI: 3,4; 5,8). Wyniki te były istotne statystycznie. Wskaźnik 18-mies. PFS wyniósł 41% dla grupy ide-cel vs 19% dla grupy kontrolnej SoC.

W populacji leczonej, tj. obejmującej pacjentów ITT, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania i przeszli co najmniej jedną ocenę skuteczności po leczeniu, wyniki w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu u chorych leczonych ide-cel względem SoC były bardziej korzystne niż w populacji ITT (HR=0,43; 95%CI: 0,34; 0,55). Mediana PFS w grupie ide-cel wyniosła 15,7 mies. (95%CI: 12,5; 18,9) vs 4,4 mies. (95%CI: 3,4; 5,8) w grupie SoC.

**Nie analizowano PFS w podziale na podgrupy leczenia w ramach SoC.** Przedstawiono natomiast wyniki dla podgrup zdefiniowanych na podstawie wieku, pochodzenia, liczby poprzednich schematów leczenia lub obecności/braku wysokiego ryzyka nieprawidłowości cytogenetycznych, choroby pozaszpikowej, dużego obciążenia guzem lub statusu oporności na leczenie 3 klasami leków. Korzyści w zakresie PFS w wyniku terapii ide-cel były spójnie obserwowane we wszystkich wstępnie określonych podgrupach (wyniki nieistotne statystycznie były spowodowane głównie małą liczebnością próby badawczej).

Szczegółowe wyniki znajdują się na rysunku poniżej.



**Rysunek 1. Zestawienie wyników PFS dla porównania ide-cel vs SoC w RCT KarMMa-3 (analiza interim i końcowa)**

Wykres pochodzi z AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.4.1. BIRC, niezależny komitet; CI, przedział ufności; HR, hazard względny; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia; PFS, przeżycie wolne od progresji choroby

Drugorzędowe punkty końcowe

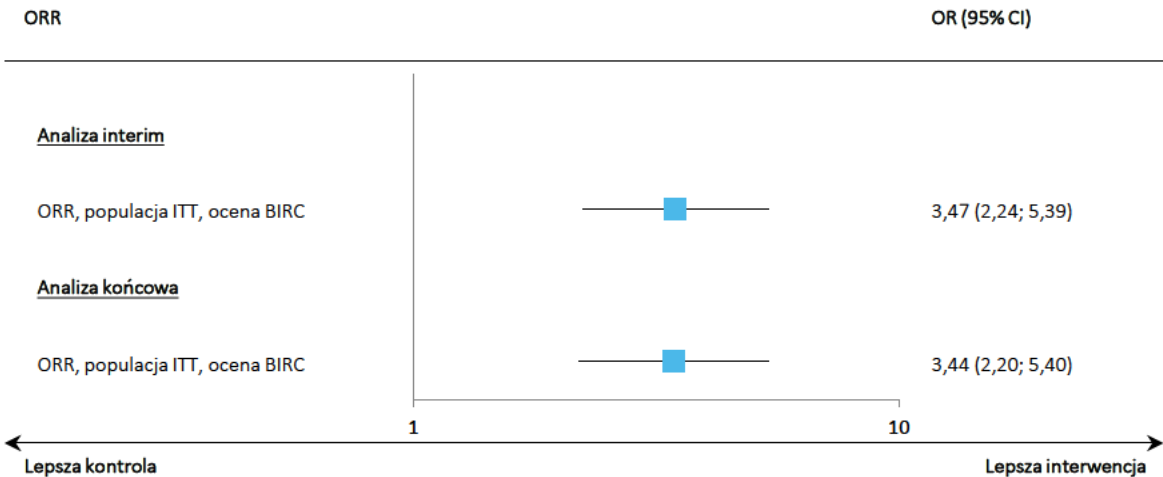
Odpowiedź na leczenie (ORR / CR / DOR)

W zakresie punktów końcowych dot. odpowiedzi na leczenie, wykazano, że pacjenci w grupie ide-cel mieli ponad 3 razy większe szanse na osiągnięcie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; populacja ITT) w porównaniu do grupy przyjmującej SoC zarówno w krótszym (mediana 18,6 mies.; OR=3,47 [95%CI: 2,24; 5,39], p<0,001), jak i dłuższym okresie obserwacji (mediana 30,9 mies.; OR=3,44 [95%CI: 2,20; 5,40], p<0,05). ORR (ITT) utrzymała się wśród 71% pacjentów w grupie ide-cel oraz u 42% badanych w grupie SoC, natomiast odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) utrzymał się u 44% badanych w grupie ide-cel i 5% w grupie SoC.

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w grupie ide-cel vs SoC wyniosła odpowiednio 16,6 mies. (95%CI: 12,1; 19,6) i 9,7 mies. (95% CI: 5,5; 16,1), w okresie obserwacji o medianie 30,9 mies. (analiza końcowa). 18-miesięczny DOR wyniósł 46% u chorych w grupy ide-cel w porównaniu do 28% w grupie SoC.

Z kolei, w populacji ITT u chorych z utrzymującą się CR, brak minimalnej choroby resztkowej (MRD; ujemny status) raportowano u 22% pacjentów (57 z 254) w grupie ide-cel vs 1% (1 z 132) w grupie SoC (mediana obs. 30,9 mies.).

Szczegółowe wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie przedstawia rysunek oraz tabela poniżej.



**Rysunek 2. Zestawienie wyników ORR dla porównania ide-cel vs SoC w RCT KarMMa-3 (analiza interim i końcowa)**  
Wykres pochodzi z AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.4.3. BIRC, niezależny komitet; CI, przedział ufności; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia; OR, iloraz szans; ORR, obiektywna odpowiedź na leczenie

**Tabela 11. Zestawienie wyników ORR i CR dla porównania ide-cel vs SoC w RCT KarMMa-3 (analiza interim i końcowa)**

| Punkt końcowy                      | RCT KarMMa-3               |                           |                          |                                |        |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------|
|                                    | mediana obserwacji [mies.] | ide-cel, n=254            | SoC, n=132               | OR (95% CI)                    | p      |
|                                    |                            | n ( % )                   |                          |                                |        |
| ORR, w populacji ITT, ocena BIRC   | 18,6 <sup>a</sup>          | 181 (71)                  | 55 (42)                  | 3,47 (2,24; 5,39)              | <0,001 |
|                                    | 30,9 <sup>b</sup>          | 181 (71)                  | 56 (42)                  | 3,44 (2,20; 5,40) <sup>d</sup> | <0,05  |
| CR, w populacji ITT, ocena BIRC    | 18,6 <sup>a</sup>          | 98 (39)                   | 7 (5)                    | –                              | –      |
|                                    | 30,9 <sup>b</sup>          | 111 (44)                  | 7 (5)                    | –                              | –      |
| ORR, w populacji mITT <sup>c</sup> | 18,6 <sup>a</sup>          | 180/225 (80) <sup>d</sup> | 55/126 (44) <sup>d</sup> | –                              | –      |
| CR, w populacji mITT <sup>c</sup>  | 18,6 <sup>a</sup>          | 99/225 (44) <sup>d</sup>  | 8/126 (6) <sup>d</sup>   | –                              | –      |

a) analiza interim, data odcięcia danych: 18.04.2022 [Rodriguez-Otero 2023]  
b) analiza końcowa, data odcięcia danych: 28.04.2023 [Ailawadhi 2024]  
c) dane z doniesienia konferencyjnego Scheid 2024a  
d) obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych  
BIRC, niezależny komitet; CR, odpowiedź całkowita (ang. complete response); ide-cel, idekabtagen wikleucel; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia; mITT, pacjenci z populacji ITT, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie w ramach badania; OR, iloraz szans; ORR, obiektywna odpowiedź na leczenie; SoC, leczenie standardowe (ang. standard of care)

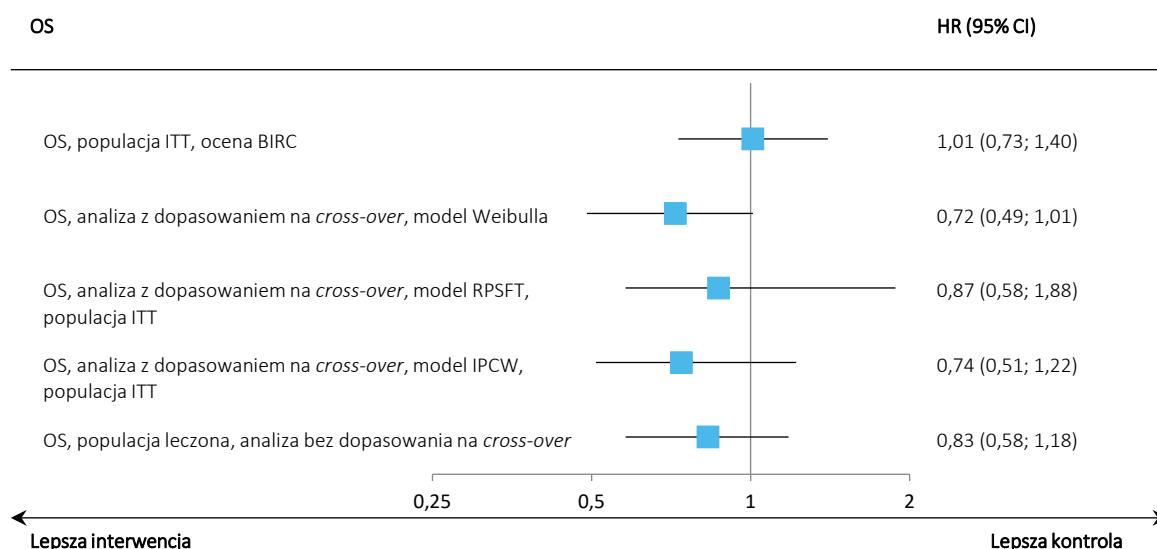
### Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) zgodnie z analizą hierarchiczną badania było analizowane dopiero po wykazaniu istotnych różnic dla PFS i ORR. RCT KarMMa-3 nie zostało zaprojektowane celem dostarczenia ostatecznych wniosków w zakresie OS. W momencie analizy przejściowej (interim; mediana obs. 18,6 mies.) ocena OS nie była możliwa ze względu na niedojrzałość zgromadzonych danych.

Stosowną ocenę przeprowadzono dopiero przy medianie obs. 30,9 mies., gdzie **nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku zgonu (HR=1,01; 95%CI: 0,73; 1,40) w populacji ITT**. Mediana OS wyniosła wtedy 41,4 mies. (95%CI: 30,9; n/o) w grupie ide-cel vs 37,9 mies. (95%CI: 23,4; n/o) w grupie SoC. Analiza ta była jednak zakłócona przez *cross-over* pacjentów z grupy SoC (po wystąpieniu potwierdzonej progresji choroby) do terapii ide-cel. W momencie odcięcia danych blisko 56% (74/132) pacjentów z grupy SoC otrzymało ide-cel jako kolejną terapię (*cross-over*) po potwierdzonej przez niezależną komisję progresji choroby (u części pacjentów już 2,9 mies. od randomizacji).

Z kolei, analiza OS w populacji leczonej (bez dopasowania na *cross-over*) wykazała korzystny dla ide-cel trend w wydłużaniu życia względem SoC, gdzie HR wyniósł 0,83 (95%CI: 0,58; 1,18). Jednak mediana OS w obu przypadkach nie została osiągnięta a wynik nie był istotny statystycznie.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



**Rysunek 3. Zestawienie wyników OS dla porównania ide-cel vs SoC w RCT KarMMa-3 (analiza końcowa)**

Wykres pochodzi z AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.4.2. BIRC, niezależny komitet; CI, przedział ufności; HR, hazard względny; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia; OS, przeżycie całkowite

Model Weibulla to elastyczny model przeżycia umożliwiający opis i ekstrapolację krzywej OS przy zmiennym ryzyku zgonu w czasie. Model RPSFT szacuje efekt leczenia na OS, przywracając hipotetyczny czas przeżycia, jaki miałyby miejsce bez zmiany leczenia (*cross-over*), zakładając, że leczenie opóźnia zdarzenie bez zmiany jego kolejności. Metoda IPCW koryguje analizę OS za pomocą ważenia obserwacji tak, aby skompensować wpływ zmiany leczenia (*cross-over*), traktując ją jako formę cenzorowania danych.

### Jakość życia (HRQoL)

Ocena jakości życia została przedstawiona w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i moduł specyficzny dla szpiczaka mnogiego EORTC QLQ-MY20 oraz 5-punktową skalę EQ-5D-5L. W RCT KarMMa-3 oceniano wszystkie domeny EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L, natomiast 9 z nich zostało uznanych za najbardziej istotne klinicznie dla pacjenta i wybranych jako główne domeny oceny HRQoL. Domeny te to: 1) GHS-QoL [ogólny stan zdrowia/jakość życia], 2) funkcjonowanie fizyczne, 3) funkcjonowanie poznawcze, 4) zmęczenie, 5) ból (pochodzące z EORTC QLQ-C30); 6) objawy choroby i 7) skutki uboczne leczenia (pochodzące z EORTC QLQ-MY20) oraz 8) index score [wynik indeksu użyteczności zdrowotnej] i 9) EQ-5D-VAS [wpływ na samopoczucie pacjenta] (pochodzące z EQ-5D-5L). 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, natomiast domena – funkcjonowanie poznawcze – do oceny potencjalnego wpływu neurotoksyczności związanej z leczeniem ide-cel. Poniżej przedstawiono wyniki dla ww. kluczowych domen w kontekście jakości życia.

Odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę w kluczowych domenach dot. jakości życia pacjentów z RRMM, z wyjątkiem domeny dot. objawów choroby i skutków ubocznych leczenia (wg EORTC QLQ-MY20) oraz

wyniku indeksu EQ-5D-5L, które nie przekroczyły progów minimalnej istotnej różnicy (MID) 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.

W grupie ide-cel stwierdzono krótszy czas do klinicznie istotnej poprawy niż w SoC w większości kluczowych domen 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.** Oszacowany HR dla grupy ide-cel w porównaniu z SoC był istotny statystycznie i większy od 1 dla większości analizowanych domen ( $p < 0,05$ ) na korzyść ide-cel we wszystkich kluczowych domenach z wyjątkiem wyniku indeksu użyteczności zdrowotnej (HUI) wg EQ-5D-5L. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 12. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa HRQoL dla porównania ide-cel vs SoC, w RCT KarMMA-3**

| Kluczowa domena             | Skumulowany odsetek pacjentów z poprawą do 15 mies.<br>(95% CI) <sup>a</sup> |                  | HR (95% CI), p               |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------|
|                             | ide-cel<br>N=254                                                             | SoC<br>N=132     |                              |
| EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>  |                                                                              |                  |                              |
| 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     | 35,6 (28,2; 43,1)                                                            | 10,9 (5,3; 18,7) | 3,17 (1,56; 6,44); p=0,0014  |
| funkcjonowanie poznawcze    | 33,7 (24,6; 43,0)                                                            | 7,2 (2,3; 16,1)  | 4,46 (1,55; 12,79); p=0,0055 |
| zmęczenie                   | 36,3 (29,1; 43,5)                                                            | 7,6 (3,3; 14,2)  | 5,15 (2,35; 11,30); p<0,0001 |
| ból                         | 26,4 (19,5; 33,7)                                                            | 12,7 (6,4; 21,1) | 2,08 (1,03; 4,17); p=0,040   |
| EORTC QLQ-MY20 <sup>c</sup> |                                                                              |                  |                              |
| 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 |
| EQ-5D-5L <sup>d</sup>       |                                                                              |                  |                              |
| 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  |

a) Dane dla daty odcięcia 18.04.2022 (mediana obs. 18,6 mies.) wg publikacji Delforge 2024. Potwierdzoną poprawę zdefiniowano jako poprawę od wartości wyjściowej większą lub równą wstępnie określonej progowi istotnej zmiany, która utrzymywała się przez 12 tyg. lub dłużej na podstawie najdłuższego interwału oceny punktów związanych z jakością życia pacjenta. Oszacowania wg analizy Kaplana-Meiera.

b) **EORTC QLQ-C30** – zwalidowany kwestionariusz w kierunku oceny jakości życia pacjenta. Składa się z 30 pytań, w tym domeny oceniającej ogólną jakość życia (GHS/QoL), 5 domen funkcjonalnych (fizycznej, roli społecznej, emocjonalnej, poznawczej i społecznej) oraz 3 domeny objawowych (zmęczenie, ból oraz nudności i wymioty) z 6 dodatkowymi pytaniami dotyczącymi duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparć, biegunki i trudności finansowych. Wyniki od 0 do 100 pkt, gdzie wyższe wskazują na dobrą ogólną jakość życia zależną od zdrowia GHS/QoL, dobry poziom funkcjonowania (lepszą HRQoL) i duże nasilenie objawów/problemów (gorszą HRQoL).

c) **EORTC QLQ-MY20** – dodatkowy moduł uzupełniający, specyficzny dla pacjentów z MM. Składa się z 20 pytań obejmujących 4 specyficzne dla MM domeny (objawy choroby, skutki uboczne leczenia, perspektywy na przyszłość i obraz ciała). Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100 pkt, gdzie wysokie wyniki wskazują na gorszą HRQoL związaną z objawami choroby i skutkami ubocznymi leczenia.

d) **EQ-5D-5L** – kwestionariusz oparty na preferencjach, oceniający wyniki zdrowotne. Składa się z 5 domen oceniających mobilność, samoopiekę, ból/dyskomfort, zwykłe czynności oraz lęk/depresję oceniane przy użyciu 5 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 - HUI. 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”).

CI, przedział ufności; GHS/QoL, ogólny stan zdrowia/jakość życia; HR, hazard względny; HRQoL, jakość życia związana ze zdrowiem; ide-cel, idekabtagen wikleucel; SoC, leczenie standardowe

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ide-cel vs leczenie standardowe

##### RCT KarMMA-3

Ogólny profil bezpieczeństwa ide-cel wydaje się być akceptowalny, jednak mając na uwadze zdarzenia niepożądane (AEs) takie jak zespół uwalniania cytokin (CRS) czy neurotoksyczności, terapia ta może wymagać dokładnego monitorowania pacjentów i dostępności doświadczonego zespołu w ośrodkach prowadzących leczenie.

W RCT KarMMA-3, odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiekolwiek AEs, był wysoki w obu badanych grupach (>98%), ale nie różnił się istotnie statystycznie. Jednak w przypadku AEs 3-4 oraz 5 stopnia, istotnie częściej występowały one w grupie ide-cel.

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs ide-cel vs SoC odnotowano zaburzenia hematologiczne (głównie neutropenia, niedokrwistość), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, biegunki), infekcje oraz charakterystyczne dla terapii CAR-T– CRS i neurotoksyczności. Zdarzenia hematologiczne ogółem były istotnie częstsze w grupie ide-cel względem SoC zarówno w krótszym (mediana obs. 18,6 mies.), jak i dłuższym okresie obserwacji (mediana obs. 30,9 mies.). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe były istotnie częstsze w grupie ide-cel w krótszym okresie obserwacji. W przypadku infekcji nie wykazano istotnych różnic między grupami (zbliżone odsetki zgłoszeń). CRS występował u 88% pacjentów w grupie ide-cel, a w ogóle nie wystąpił w grupie SoC ( $p = 0,0001$ ). Neurotoksyczność zidentyfikowana przez badaczy była obecna również tylko w grupie ide-cel (15%;  $p = 0,01$ ). Jak wspomniano powyżej, oba powikłania są charakterystyczne dla terapii CAR-T, potwierdzając unikalny profil toksyczności tej interwencji.

Ciężkie AEs (SAEs) były istotnie częstsze w grupie ide-cel względem SoC (52% vs 38%;  $p = 0,0157$ ) w krótszym okresie obserwacji, natomiast różnice te zminimalizowały się w dłuższym okresie obserwacji i nie osiągnęły istotności statystycznej (47% vs 41%,  $p > 0,05$ ).

Zgony nie różniły się istotnie między grupami, niezależnie od długości obserwacji a najczęstszą przyczyną była progresja choroby (ok. 17%). Ww. brak istotnych różnic może sugerować, że mimo większej toksyczności, terapia ide-cel jest kontrolowalna, o ile jest właściwie prowadzona.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy rozdz. 5.5.

**Tabela 13. Zestawienie kluczowych zdarzeń niepożądanych (AEs) dla porównania ide-cel vs SoC w RCT KarMMA-3**

| Zdarzenia niepożądane (AEs)   |                                                        | RCT KarMMA-3               |           |     |          |     |                                     |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|-----------|-----|----------|-----|-------------------------------------|
|                               |                                                        | mediana<br>obs,<br>[mies.] | ide-cel   |     | SoC      |     | ide-cel vs SoC                      |
|                               |                                                        |                            | n (%)     | N   | n (%)    | N   | RR (95% CI) <sup>a</sup>            |
| AEs                           | ogółem                                                 | 18,6                       | 248 (99)  | 250 | 123 (98) | 126 | 1,02 (0,99; 1,05)<br>p=0,2850       |
|                               |                                                        | 30,9                       | 225 (100) | 225 | 124 (98) | 126 | 0,94 (0,89; 1,00)<br>p=0,0629       |
|                               | hematologiczne                                         | 18,6                       | 224 (90)  | 250 | 90 (71)  | 126 | 1,25 (1,11; 1,41)<br>p=0,0002       |
|                               |                                                        | 30,9                       | 204 (91)  | 225 | 92 (73)  | 126 | 1,15 (1,01; 1,31)<br>p=0,0298       |
|                               | żołądkowo-jelitowe                                     | 18,6                       | 182 (73)  | 250 | 65 (52)  | 126 | 1,41 (1,17; 1,70)<br>p=0,0003       |
|                               |                                                        | 30,9                       | 143 (64)  | 225 | 66 (52)  | 126 | 1,13 (0,92; 1,38)<br>p=0,2498       |
|                               | CRS*                                                   | 18,6                       | 197 (88)  | 225 | 0        | 126 | 221,97 (13,95; 3530,97)<br>p=0,0001 |
|                               |                                                        | 30,9                       | 197 (88)  | 225 | 0        | 126 | 206,02 (12,94; 3279,21)<br>p=0,0002 |
|                               | neurotoksyczność<br>zidentyfikowana przez<br>badacza** | 18,6                       | 34 (15)   | 225 | 0        | 126 | 38,77 (2,40; 627,10)<br>p=0,0100    |
|                               |                                                        | 30,9                       | 34 (15)   | 225 | 0        | 126 | 35,99 (2,22; 582,38)<br>p=0,0116    |
|                               | infekcje                                               | 18,6                       | 146 (58)  | 250 | 68 (54)  | 126 | 1,08 (0,89; 1,31)<br>p=0,4210       |
|                               |                                                        | 30,9                       | 125 (56)  | 225 | 72 (57)  | 126 | 0,90 (0,74; 1,10)<br>p=0,3125       |
| AEs 3-4 st. ogółem            |                                                        | 18,6                       | 233 (93)  | 250 | 94 (75)  | 126 | 1,25 (1,12; 1,39)<br>p<0,0001       |
|                               |                                                        | 30,9                       | 210 (93)  | 225 | 97 (77)  | 126 | 1,13 (1,00; 1,26)<br>p=0,0482       |
| AEs 5 st. ogółem <sup>b</sup> |                                                        | 18,6                       | 36 (14)   | 250 | 8 (6)    | 126 | 2,27 (1,09; 4,73)<br>p=0,0291       |

| Zdarzenia niepożądane (AEs)    |                    | RCT KarMMa-3            |                       |     |                      |     |
|--------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|-----|----------------------|-----|
|                                |                    | mediana obs,<br>[mies.] | ide-cel               |     | SoC                  |     |
|                                |                    |                         | n (%)                 | N   | n (%)                | N   |
| Ciężkie AEs (SAEs)             |                    | 18,6                    | 130 (52) <sup>c</sup> | 250 | 48 (38) <sup>c</sup> | 126 |
|                                |                    | 30,9                    | 105 (47)              | 225 | 52 (41)              | 126 |
| AEs 5 st. związane z leczeniem | ogółem             | 18,6                    | 6 (3)                 | 225 | 1 (1) <sup>d</sup>   | 126 |
|                                | sepsa <sup>e</sup> | 18,6                    | 5 (2)                 | 225 | 1 (1) <sup>d</sup>   | 126 |
|                                | CRS <sup>e</sup>   | 18,6                    | 2 (1)                 | 225 | 0                    | 126 |
| Zgony ogółem                   |                    | 18,6                    | 75 (30) <sup>f</sup>  | 254 | 34 (26) <sup>g</sup> | 132 |
|                                |                    | 30,9                    | 106 (42) <sup>h</sup> | 254 | 58 (44) <sup>h</sup> | 132 |

\* Zespół uwalniania cytokin został sklasyfikowany 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.

a) obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

b) AEs o nasileniu 5 st., które wystąpiły u ≥1 pacjenta; głównie zaburzenia ogólne/stany w miejscu podania oraz ogólne pogorszenie stanu fizycznego.

c) Zarówno w grupie ide-cel, jak i SoC, ciężkie AEs dotyczyły głównie zakażeń i zarażeń (odpowiednio 24% i 20%).

d) Pacjent w grupie SoC otrzymał terapię elotuzumab/pomalidomid/deksametazon (EloPd).

e) Zarówno AE związane z leczeniem w postaci sepsy, jak i CRS mogło wystąpić u jednego pacjenta jednocześnie.

f) W grupie ide-cel odnotowano zgony głównie z powodu progresji choroby (17%), ale też i AEs (6%) lub innych przyczyn (6%). Wśród zgonów spowodowanych AEs zareportowano sepsę (n=3), COVID-19 (n=2), wstrząs septyczny (n=2), aspergilozę oskrzelowo-płucną (n=1), posocznicę wywołaną Candida (n=1), zakażenie cytomegalowirusem (n=1), zapalenie płuc (n=1), posocznicę płucną (n=1), stwardnienie zanikowe boczne (n=1), udar naczyniowy mózgu (n=1) i CRS (n=1). Odnotowano 2 przypadki (1%) wynikających z kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych (białaczki i gruczolakoraka trzustki).

g) W grupie SoC, podobnie jak w grupie ide-cel, odnotowano zgony głównie z powodu progresji choroby (17%), ale też i AEs (6%). Wśród zgonów spowodowanych AEs znalazły się: 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). Zgony z innych przyczyn stanowiły 2%, nie odnotowano w tej grupie zgonów wynikających z kolejnych pierwotnych nowotworów złośliwych.

h) Podobnie jak w przypadku krótszego okresu obserwacji, większość zgonów spowodowanych było progresją choroby lub AEs. 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), CRS (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). W przypadku SoC odnotowano w dłuższym okresie obserwacji jeden zgon spowodowany nowotworem złośliwym o nieznanym miejscu pierwotnym.

AEs, zdarzenia niepożądane; CI, przedział ufności; CRS, zespół uwalniania cytokin; n, liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie; N, liczba pacjentów dla których oceniano poszczególne parametry; RR, ryzyko względne; SoC, leczenie standardowe; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane

4.2.1.3. Wyniki porównań pośrednich dla ide-cel vs leczenie standardowe

Celem uzupełnienia danych dot. bezpośredniego porównania ide-cel z leczeniem standardowym (SoC), ze względu na dużą liczbę potencjalnych komparatorów wchodzących w zakres SoC, wnioskodawca przedstawia również **trzy analizy Jagannath 2021, Maciel 2024 i Shah 2022a prezentujące porównania pośrednie ww. terapii**, w populacji z RRMM. Analiza Jagannath 2021 to niezakotwiczone porównanie pośrednie (ang. unanchored ITC) z użyciem metody IPTW (ang. inverse probability of treatment weighting), gdzie wyniki w zakresie punktów końcowych (np. ORR czy OS) są podane po dopasowaniu, z przedziałami ufności (CI). Analiza Maciel 2024 to z kolei porównanie pośrednie będące rozszerzeniem metaanalizy sieciowej (NMA), z dostosowaniem populacyjnym typu ML-NMR (ang. Multilevel Network Meta-Regression) mające zastosowanie również w złożonych sieciach wielu terapii. Analiza Shah 2022a to porównanie pośrednie metodą MAIC (ang. Matching-Adjusted Indirect Comparison) dla którego wyniki były podawane przed dopasowaniem (w ramach porównania prostego) i po dopasowaniu (analiza skorygowana MAIC).

W każdej z ww. analiz wykorzystano dane z badania klinicznego, bez grupy kontrolnej **KarMMa (dla ide-cel)** oraz dane z jednego z badań obserwacyjnych (RWE) oceniających **różnorodne SoC stosowane w praktyce**

**klinicznej: KarMMa-RW (Jagannath 2021, Maciel 2024) lub MAMMOTH (Shah 2022a).** W ramach SoC, w analizie Jagannath 2021 i Maciel 2024, analizowano blisko 94 różnych schematów leczenia (do najczęściej stosowanych należały karfilzomib, pomalidomid i deksametazon; elotuzumab, lenalidomid i deksametazon oraz karfilzomib, cyklofosfamid i deksametazon). Z kolei, w analizie Shah 2022a, do najczęściej stosowanych schematów SoC należały: daratumumab i lek immunomodulujący; elotuzumab i lek immunomodulujący; karfilzomib i lek alkilujący, schematy PACE-podobne; daratumumab i inhibitor proteasomu oraz karfilzomib i lek immunomodulujący. **Duża różnorodność terapii stosowanych w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z RRMM, może wskazywać na brak jednego uznanego standardu postępowania dla tej grupy chorych.**

We wszystkich opisywanych analizach, populację wejściową z badania KarMMa stanowiło 128 pacjentów leczonych ide-cel. Liczebność odpowiednich populacji ze strony komparatora wynosiła odpowiednio 190 pacjentów (KarMMa-RW) i 249 chorych (MAMMOTH). Zaplanowano m.in. ocenę punktów końcowych dot. odpowiedzi na leczenie (ORR czy DOR) czy wskaźników przeżycia (PFS, OS). W ramach analizy Maciel 2024 wyciągnięto jedynie dane dla OS. Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki pochodzące z ww. analiz.

**Odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR)**

Porównanie pośrednie Jagannath 2021 wykazało, że w grupie ide-cel ORR osiągnęło 76,4% badanych vs 32,2% w grupie SoC. Uzyskanie ORR było istotnie ponad 2 razy wyższe w grupie ide-cel niż w grupie SoC, RR=2,4 (95%CI: 1,7; 3,3), p<0,0001. Analizy wrażliwości w podgrupach pod względem wybranych cech demograficznych i klinicznych były spójne z ww. wynikami, wskazując na korzyść terapii ide-cel.

W analizie Shah 2022a po dopasowaniu odnotowano osiągnięcie ORR u porównywalnego odsetka chorych do Jagannath 2021 (> 70% w grupie ide-cel i >31% w grupie SoC). Odpowiedź osiągnęło odpowiednio 70,8% chorych w grupie ide-cel vs 31,3% w grupie SoC. W analizie skorygowanej (MAIC) zaobserwowano **istotnie wyższą szansę uzyskania ORR po otrzymaniu wlewu ide-cel w porównaniu do SoC**, OR=5,30 (95%CI: 2,96; 9,51).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Zestawienie wyników ORR w analizach pośrednich Jagannath 2021 i Shah 2022a dla ide-cel vs SoC**

| Punkt końcowy | Analiza pośrednia                    | Dane wejściowe             |                               | ide-cel vs SoC, RR / OR (95%CI)                  |                                        |
|---------------|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|
|               |                                      | KarMMa % (95%CI)           | KarMMa-RW / MAMMOTH % (95%CI) | porównanie proste, bez dopasowania               | porównanie po dopasowaniu <sup>a</sup> |
| ORR           | Jagannath 2021 (KarMMa vs KarMMa-RW) | 76,4 (67,8; 86,1)          | 32,2 (24,4; 42,3)             | -                                                | RR = 2,4 (1,7; 3,3), p<0,0001          |
|               | Shah 2022a (KarMMa vs MAMMOTH)       | wynik zaobserwowany: 73,4  | 31,3                          | OR = 6,06 (3,77; 9,75)<br>RR = 2,26 (1,78; 2,87) | OR = 5,30 (2,96; 9,51)                 |
|               |                                      | wynik po dopasowaniu: 70,8 |                               |                                                  |                                        |

a) W przypadku analizy Jagannath 2021 przedstawiono wyniki po dopasowaniu, konkretnie po zastosowaniu *trimmed stabilized inverse probability of treatment weighting* (IPTW), czyli jednej z technik wagowania opartej na propensity scores. Z kolei, w analizie Shah 2022a, wyniki zostały przedstawione zarówno dla porównania prostego bez dopasowania, jak i dla analizy skorygowanej MAIC.

OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; RR, ryzyko względne; SoC, leczenie standardowe

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) została przedstawiona w analizie Jagannath 2021 i była dłuższa w grupie ide-cel niż w grupie SoC, odpowiednio 11,1 mies. vs 9 mies. Obserwowane różnice nie były jednak istotne, HR=0,62 (95%CI: 0,33; 1,16), p=0,1372.

**Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Wyniki dla punktu końcowego OS zostały przedstawione we wszystkich trzech analizach Jagannath 2021, Maciel 2024 oraz Shah 2022a. **Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było istotnie niższe wśród pacjentów leczonych ide-cel vs SoC we wszystkich ww. analizach pośrednich.**

W porównaniu pośrednim Jagannath 2021, mediana OS wyniosła 20,2 mies. w grupie ide-cel vs 14,7 mies. w grupie SoC (HR=0,45; 95%CI: 0,28; 0,71; p=0,0006). W przypadku analizy Maciel 2024 nie odnotowano dokładnych wyników na temat mediany przeżycia, natomiast zaobserwowano istotną redukcję ryzyka zgonu w grupie ide-cel vs SoC: HR=0,50 (95%CI: 0,37; 0,68) dla analizy z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów, bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących oraz HR=0,42 (95%CI: 0,27; 0,61) dla analizy z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów, z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących (liczba wcześniejszych schematów leczenia, status oporności na trzy klasy leków oraz wiek). W porównaniu pośrednim

Shah 2022a, mediana OS nie została osiągnięta w grupie ide-cel a w grupie SoC wyniosła 9,9 mies.. Uzyskane wyniki wskazywały jednak na istotną przewagę terapii ide-cel nad SoC w zakresie OS, gdzie HR w analizie skorygowanej (MAIC) wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,56).

Wyniki dla punktu końcowego PFS zostały przedstawione w ramach porównań pośrednich Jagannath 2021 i Shah 2022a. W obu przypadkach wyniki wskazywały na istotną przewagę terapii ide-cel vs SoC w zakresie PFS.

W analizie Jagannath 2021, mediana PFS wyniosła 11,6 mies. w grupie ide-cel vs 3,5 mies. w grupie SoC, a pacjenci leczeni ide-cel mieli znacznie dłuższe PFS w porównaniu do grupy kontrolnej, HR=0,54 (95%CI: 0,38; 0,76), p=0,0004. W ramach porównania Shah 2022a, mediana PFS wyniosła 8,9 mies. w grupie ide-cel (wynik po dopasowaniu) i vs 3,4 mies. w grupie SoC. Uzyskane wyniki w ramach analizy skorygowanej (MAIC) wskazywały na istotną przewagę terapii ide-cel vs SoC w odniesieniu do PFS, HR=0,50 (95% CI: 0,36; 0,70).

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 8.4.2 i 8.4.3.

#### Podsumowanie

Przedstawione porównania pośrednie różniły się metodyką i oceną/definicją poszczególnych punktów końcowych (od niezakotwiczonego porównania pośredniego Jagannath 2021 z użyciem metody IPTW, przez porównanie pośrednie z dostosowaniem populacyjnym typu ML-NMR, po analizę MAIC – Shah 2022a). Wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych jak osiągnięcie ORR czy wskaźniki przeżycia – OS i PFS wskazywały jednak na istotną korzyść terapii ide-cel vs SoC. Mimo to należy podkreślić pewne ograniczenia ww. analiz pośrednich, tj. ryzyko błędu publikacji (selekcja tylko badań z dostępem do danych / bardziej pozytywnych wyników) czy różnego poziomu wiarygodności / jakości włączonych badań (dane RWE porównywane z badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej, porównania niezakotwiczone).

#### **4.2.1.4. Wyniki porównania pośredniego MAIC dla ide-cel vs teklistamab**





4.2.1.5. Wyniki badań efektywności praktycznej dla ide-cel (vs teklistamab)

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również 24 badania obserwacyjne w kierunku oceny efektywności praktycznej.

Jedno z nich – **Song 2024** – dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii CAR-T (n=391; w tym ide-cel n=277) z teklistamabem (tecli, n=458) w oparciu o dane pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wg bazy TriNetX Global Collaborative Network (w latach 2021-2023). Badanych przypisywano do odrębnych kohort: 1) pacjenci, u których zastosowano terapię CAR-T, bez leczenia tecli; 2) pacjenci, którzy byli leczeni tecli w zadanym okresie, ale nie otrzymali terapii CAR-T. Następnie, przeprowadzono dopasowanie analizowanych kohort. Głównymi punktami końcowymi badania były: OS, występowanie działań niepożądanych, jak CRS i neurotoksyczność związana z terapią CAR-T

(ICANS, z ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Wyniki tego badania zostały opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego i były ekstrahowane tylko dla kohorty otrzymującej ide-cel i tecli.

Analiza **Song 2024** dla porównania ide-cel vs tecli, objęła po 214 pacjentów w każdej z porównywanych grup. W grupie ide-cel odnotowano 23 zgony, podczas gdy w grupie tecli 48 zgonów. **Ryzyko zgonu było istotnie niższe w grupie ide-cel niż w grupie kontrolnej, HR = 0,329 (95%CI: 0,197; 0,550).** Wśród leczonych ide-cel zaobserwowano więcej przypadków CRS niż w grupie leczonej tecli (odpowiednio 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 (24 vs 27), HR=0,758 (95%CI: 0,432; 1,330).**

Pozostałe **23 badania RWE** miały charakter głównie retrospektywny (USA: 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, Gong 2024; Niemcy: Fischer 2024, Kirchberg 2024, Richardson 2025; Niemcy/USA: Frenking 2024; USA/Europa: Gagelmann 2024; Francja: FENIX – Caillot 2024, Ferment 2024; Szwajcaria: Sanoyan 2023), za wyjątkiem prospektywnego badania Oswald 2023 oceniającego HrQoL na terenie USA. Dane pochodziły z różnych źródeł, w tym rejestrów krajowych, konsorcjów 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. Nie wprowadzono grupy kontrolnej, wszystkie badania dot. głównie oceny terapii ide-cel. Jedynie w czterech badaniach zaprezentowano wyniki w zakresie zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania ide-cel, cilta-cel (Gagelmann 2024, Karschnia 2023 i Richardson 2025) oraz tecli (Gong 2024). Okres obserwacji pacjentów w poszczególnych badaniach był bardzo zróżnicowany (od ok. 100 dni do ponad 18 mies.). Niektóre badania, szczególnie te w USA, obejmowały te same ośrodki. Charakteryzowały się też zróżnicowanymi celami, skupiając się na różnych aspektach terapii ide-cel u pacjentów z RRMM (głównie jednak ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii). Analizowane badania różniły się też pod względem ocenianej liczebności populacji, od 16 (Szwajcaria: Sanoyan 2023) do nawet 821 pacjentów (w amerykańskim Akhtar 2024a). Głównie badania realizowane w USA charakteryzowały się większą populacją niż pozostałe. Profil demograficzny/kliniczny badanych był zbliżony, większość uczestników stanowili chorzy pochodzenia kaukaskiego z ECOG 0-1 (jednak nawet do 19% chorych było w cięższym stanie – ECOG  $\geq 2$ ).

W analizowanych badaniach **potwierdzono istotną skuteczność terapii ide-cel u chorych z RRMM, gdzie odsetek ORR wynosił 69-93%** a całkowitą odpowiedź osiągnęło 33-48% badanych (w zależności od badania). Mediana PFS wahała się między 5,3 a 14,8 mies., przy czym PFS było krótsze u osób z chorobą pozaszpikową i ze wczesną progresją (już do 3 mies. po wlewie ide-cel). Mediana OS wynosiła od 12,5 mies. do 26,9 mies. i podobnie jak w przypadku PFS była krótsza u pacjentów z chorobą pozaszpikową i wczesną progresją.

**Profil bezpieczeństwa ide-cel był ogółem akceptowalny. CRS podobnie jak w przypadku innych badań pierwotnych i opracowań wtórnych był charakterystycznym działaniem niepożądanym terapii CAR-T (ide-cel; 81-96% badanych), ale przypadki ciężkie były rzadko zgłaszane (<8%).** Częstym działaniem niepożądanym była również neurotoksyczność (12,5-28%), jednak podobnie jak CRS, przypadki o nasileniu  $\geq 3$  st. były rzadkie (<6%).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla ide-cel wg ChPL Abecma

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: **CRS** (84,6%), 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%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym były CRS (10,3%) i zapalenie płuc (7,1%).

#### Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano najczęstsze (bardzo częste  $\geq 1/10$  lub częste  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane w formie tabelarycznej stwierdzone w badaniach klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania wymieniono począwszy od najcięższych.

Tabela 19. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów wg ChPL Abecma

| Klasyfikacja układów i narządów     | Zdarzenia niepożądane                               | Kategoria częstości występowania |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | zakażenie bakteryjne                                | bardzo często                    |
|                                     | zakażenie wirusowe                                  | bardzo często                    |
|                                     | zakażenia nieswoistymi patogenami                   | bardzo często                    |
|                                     | zakażenia grzybicze                                 | często                           |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | neutropenia                                         | bardzo często                    |
|                                     | leukopenia                                          | bardzo często                    |
|                                     | małopłytkowość                                      | bardzo często                    |
|                                     | gorączka neutropeniczna                             | bardzo często                    |
|                                     | limfopenia                                          | bardzo często                    |
|                                     | niedokrwistość                                      | bardzo często                    |
|                                     | zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego | często                           |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | zespół uwalniania cytokin                           | bardzo często                    |
|                                     | hipogammaglobulinemia                               | bardzo często                    |
|                                     | limfohistiocytoza hemofagocytarna*                  | często                           |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipofosfatemia                                      | bardzo często                    |
|                                     | hipokaliemia                                        | bardzo często                    |
|                                     | hiponatemia                                         | bardzo często                    |
|                                     | hipokalcemia                                        | bardzo często                    |
|                                     | hipomagnezemia                                      | bardzo często                    |
|                                     | hipoalbuminemia                                     | bardzo często                    |
|                                     | zmniejszenie łaknienia                              | bardzo często                    |
| Zaburzenia psychiczne               | bezsennaść                                          | bardzo często                    |
|                                     | majaczenie                                          | często                           |
| Zaburzenia układu nerwowego         | encefalopatia                                       | bardzo często                    |
|                                     | ból głowy*                                          | bardzo często                    |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Zdarzenia niepożądane                                    | Kategoria częstości występowania |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                | zawroty głowy                                            | bardzo często                    |
|                                                                | afazja                                                   | często                           |
|                                                                | ataksja                                                  | często                           |
|                                                                | zaburzenia motoryczne                                    | często                           |
|                                                                | drżenie                                                  | często                           |
|                                                                | napady drgawkowe                                         | często                           |
| Zaburzenia serca                                               | częstoskurcz*                                            | bardzo często                    |
|                                                                | migotanie przedsionków*                                  | często                           |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | nadciśnienie tętnicze                                    | bardzo często                    |
|                                                                | niedociśnienie tętnicze*                                 | bardzo często                    |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | duszność                                                 | bardzo często                    |
|                                                                | kaszel                                                   | bardzo często                    |
|                                                                | obrzęk płuc                                              | często                           |
|                                                                | niedotlenienie*                                          | często                           |
| Zaburzenie żołądka i jelit                                     | wymioty                                                  | bardzo często                    |
|                                                                | biegunka                                                 | bardzo często                    |
|                                                                | nudności                                                 | bardzo często                    |
|                                                                | zaparcia                                                 | bardzo często                    |
|                                                                | krwawienie z przewodu pokarmowego                        | często                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | bóle stawów                                              | bardzo często                    |
|                                                                | bóle mięśni                                              | często                           |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | gorączka*                                                | bardzo często                    |
|                                                                | zmęczenie*                                               | bardzo często                    |
|                                                                | obrzęk*                                                  | bardzo często                    |
|                                                                | dreszcze*                                                | bardzo często                    |
|                                                                | astenia                                                  | często                           |
| Badania diagnostyczne                                          | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej       | bardzo często                    |
|                                                                | zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | bardzo często                    |
|                                                                | zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi       | często                           |
|                                                                | zwiększone stężenie białka C-reaktywnego*                | często                           |

\*zdarzenie zgłoszone jako objaw zespołu uwalniania cytokin (CRS)

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zespół uwalniania cytokin

Według zbiorczych danych z badań (KarMMa, CRB-401 i KarMMa-3) zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 84,6% pacjentów, którym podano produkt Abecma. CRS stopnia 3. albo wyższego wystąpił u 5,1% pacjentów, a CRS prowadzący do zgonu (stopień 5.) zgłoszono w przypadku 0,7% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wszystkich stopni wynosiła 1 dzień (zakres: 1-17), a mediana czasu trwania CRS wynosiła 4 dni (zakres: 1-63). Najczęstszymi objawami CRS ( $\geq 10\%$ ) 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 CRS, 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 1 dawkę, a 22,5% podano >1 dawkę) w ramach leczenia CRS. 22,7% pacjentów przyjęło  $\geq 1$  dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia ww. CRS. Spośród 92 osób w badaniach KarMMA i CRB-401, którzy otrzymali dawkę docelową  $450 \times 10^6$  limfocytów T z ekspresją receptora CAR, 54,3% podano tocilizumab, a 22,8% podano  $\geq 1$  dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia CRS. Spośród 225 pacjentów w badaniu KarMMA-3, którzy otrzymali infuzję produktu Abecma, 71,6% pacjentów otrzymało tocilizumab, a 28,4% otrzymało  $\geq 1$  dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia CRS.

#### *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.

#### *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, natomiast zakończone zgonem zakażenia grzybicze albo wirusowe albo bakteryjne zgłoszono u <1% pacjentów. Po podaniu infuzji produktu Abecma u 10,8% pacjentów stwierdzono gorączkę neutropeniczną (stopnia 3. lub 4.). Gorączka neutropeniczna mogła występować jednocześnie z CRS.

#### *Utrzymująca się cytopenia*

U pacjentów po chemioterapii limfodeplecyjnej i podaniu infuzji produktu Abecma mogą wystąpić utrzymujące się cytopenie.

#### *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: 1-326 dni).

#### *Immunogenność*

Produkt Abecma może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwko receptorom CAR. 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.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Choroba szybko postępująca*

Przed kwalifikacją pacjentów do leczenia produktem Abecma lekarze powinni wziąć pod uwagę wpływ nieprawidłowości cytogenetycznych wysokiego ryzyka, stopnia 3. w zrewidowanej skali ISS (Revised International Staging System, R-ISS), obecność pozaszpikowej plazmocytozy lub dużą masę nowotworu, szczególnie u pacjentów z szybko postępującą chorobą, mogącą mieć wpływ na możliwość otrzymania infuzji limfocytów T z ekspresją CAR we właściwym czasie. U tych pacjentów szczególnie ważna może być optymalizacja terapii pomostowej. Niektórzy pacjenci mogą nie odnieść korzyści z leczenia produktem Abecma ze względu na potencjalne zwiększone ryzyko przedwczesnej śmierci.

##### *Powody opóźnienia leczenia*

Ze względu na ryzyko związane z leczeniem produktem Abecma należy opóźnić podanie infuzji o maksymalnie 7 dni w przypadku występowania u pacjenta któregośkolwiek z poniższych stanów:

- nieustępujące ciężkie zdarzenia niepożądane (w szczególności dot. płuc, serca albo niedociśnienie tętnicze), w tym ciężkie działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii;
- czynne zakażenia albo choroby zapalne (w tym zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego albo zapalenie wątroby);
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD).

#### *Choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN)*

Brak doświadczenia w zakresie stosowania produktu Abecma u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka oraz innymi występującymi wcześniej, klinicznie istotnymi chorobami w obrębie OUN.

#### *Przebyte w przeszłości allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allo-SCT)*

Nie zaleca się podawania produktu Abecma pacjentom w ciągu 4 mies. po allo-SCT ze względu na potencjalne ryzyko zaostrzenia choroby. Leukaferezę na potrzeby wytwarzania produktu Abecma należy przeprowadzić po upływie co najmniej 12 tyg. od allo-SCT.

#### *Wcześniejsze leczenie produktami skierowanymi przeciwko BCMA (ang. B-cell Maturation Antigen)*

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu Abecma u pacjentów wcześniej leczonych produktami ukierunkowanymi na BCMA jest ograniczone.

#### *Zespół uwalniania cytokin (CRS)*

Po podaniu infuzji produktu Abecma występowały przypadki CRS, w tym reakcje prowadzące do zgonu albo zagrażające życiu. U niemal wszystkich pacjentów wystąpił w pewnym stopniu CRS.

Przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma w ośrodku musi znajdować się i być dostępna do podania 1 dawka tocilizumabu dla każdego pacjenta. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków EMA, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu do leczenia CRS. Przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji produktu Abecma pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS. Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy zalecić pacjentom, aby przez co najmniej 4 tyg. po infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maks. 2 godz. podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego i aby w razie wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS natychmiast wezwali pomoc medyczną.

U pacjentów, u których wystąpił CRS, należy uważnie monitorować czynność serca i narządów do momentu ustąpienia objawów. W przypadku ciężkiego albo zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie na oddziale intensywnej terapii i leczenie wspomagające.

#### *Neurologiczne działania niepożądane*

Po zastosowaniu leczenia produktem Abecma występowały działania neurotoksyczne, takie jak afazja, encefalopatia i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), które mogą być ciężkie lub zagrażać życiu.

(...)Przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji produktu Abecma pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe neurotoksyczności. Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy zalecić pacjentom, aby przez co najmniej 4 tyg. po podaniu infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maks. 2 godz. podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego i aby w razie wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych lub podmiotowych neurotoksyczności natychmiast wezwali pomoc medyczną.

#### *Utrzymujące się cytopenie*

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i podaniu infuzji produktu Abecma u pacjentów mogą wystąpić utrzymujące się cytopenie. Przed podaniem i po podaniu infuzji produktu Abecma należy monitorować liczbę krwinek. Cytopenie należy leczyć z zastosowaniem mieloidalnego czynnika wzrostu i przetoczeń krwi zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.

### *Zakażenia i gorączka neutropeniczna*

Produktu Abecma nie należy podawać pacjentom z czynnymi zakażeniami ani chorobami zapalnymi. Po przyjęciu produktu Abecma u pacjentów występowały ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu albo prowadzące do zgonu. Przed podaniem i po podaniu infuzji produktu Abecma należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy podawać leki przeciwdrobnoustrojowe w ramach profilaktyki, zapobiegania lub w celu leczenia zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce. Po podaniu infuzji produktu Abecma u pacjentów obserwowano gorączkę neutropeniczną, która może występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej należy przeprowadzić ocenę zakażenia i zastosować leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania, płynoterapię oraz inne metody leczenia wspomagającego według wskazań medycznych.

### *Reaktywacja zakażenia wirusowego*

Po podaniu produktu Abecma występowały przypadki zakażenia cytomegalowirusem (CMV) prowadzącego do zapalenia płuc i zgonu. Pacjentów należy monitorować pod kątem zakażenia CMV i leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi. U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko komórkom plazmatycznym może wystąpić reaktywacja zakażenia wirusem HBV, prowadząca w niektórych przypadkach do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zakażenia CMV, zakażenia HBV, czynnego zakażenia HIV i czynnego zakażenia HCV.

### *Hipogammaglobulinemia*

U pacjentów leczonych produktem Abecma może wystąpić aplazja komórek plazmatycznych i hipogammaglobulinemia. Po zastosowaniu leczenia ww. produktem należy kontrolować stężenie immunoglobulin (Ig) i wdrożyć postępowanie zgodne z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce, w tym środki ostrożności w celu zapobiegania zakażeniom, profilaktykę antybiotykową albo przeciwwirusową i leczenie przetoczeniami Ig.

### *Wtórne nowotwory złośliwe, w tym pochodzące z limfocytów T*

U pacjentów leczonych produktem Abecma mogą wystąpić wtórne nowotwory złośliwe. (...) Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia nowotworów wtórnych przez całe życie. W razie wystąpienia nowotworu wtórnego z limfocytów T należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania próbek guza do badań.

### *Reakcje nadwrażliwości*

Podczas infuzji produktu Abecma mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, mogą być spowodowane dimetylosulfotlenkiem (DMSO), substancją pomocniczą obecną w Abecma. Należy uważnie obserwować pacjentów, którzy wcześniej nie byli narażeni na DMSO. Należy monitorować parametry życiowe (ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca i saturację) oraz występowanie wszelkich objawów przed rozpoczęciem infuzji, co około 10 min w czasie infuzji oraz co godz. przez 3 godz. po infuzji.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Abecma przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA.

Zarówno komunikaty URPL, EMA, jak i FDA o bezpieczeństwie stosowania CAR-T, w tym produktu leczniczego Abecma wskazują na szczególną potrzebę dożywotniego monitorowania pacjentów pod kątem przypadków wtórnych nowotworów złośliwych.

Dodatkowo, w komunikacie FDA<sup>1</sup> z 26.06.2024 r. dot. strategii oceny i łagodzenia ryzyka REMS (tj. programu bezpieczeństwa wymaganego dla niektórych leków, oceniającego czy korzyści płynące ze stosowania leku przewyższają ryzyko), podano, że ze względu na ryzyko wystąpienia CRS i toksyczności neurologicznej aktualnie zatwierdzone CAR-T skierowane przeciwko BCMA lub CD19 (tj. produkt Abecma) są dostępne wyłącznie w ramach ograniczonego programu. Jego celem jest ograniczenie ryzyka CRS i toksyczności neurologicznych poprzez zapewnienie, że ośrodki wdrażające leczenie m.in. produktem Abecma są specjalnie certyfikowane i mają natychmiastowy dostęp na miejscu do tocilizumabu (≥2 dawki tocilizumabu dostępne na miejscu dla każdego pacjenta przed infuzją CAR-T).

<sup>1</sup> FDA 26.06.2024. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies Modified to Minimize Burden on Healthcare Delivery System <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems-autologous-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell> [dostęp 30.05.2025]

**Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO**

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii produktem leczniczym Abecma. Na dzień 16.06.2025 r. zgłoszono 860 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń (74%) pochodziła z regionu amerykańskiego, 26% stanowiły zgłoszenia z terenu Europy. Największa liczba zgłoszeń (33%) dotyczyła chorych w grupie wiekowej 65-74 lat. Więcej działań niepożądanych zgłoszono u mężczyzn (52%) niż u kobiet (35%); 13% zgłoszeń nie zawierało informacji o płci pacjenta.

Poniżej przedstawiono najczęściej ( $\geq 5\%$ ) raportowane działania niepożądane wg WHO. Największy odsetek dotyczył kategorii: zaburzeń układu immunologicznego (27%; głównie CRS), zaburzeń układu nerwowego (15%; głównie zespół neurotoksyczności ICANS), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (12%; głównie zmęczenie), zaburzeń krwi i układu chłonnego (7%; głównie anemia i neutropenia), badań diagnostycznych (6%) oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, w tym cyst i polipów (5%; głównie szpiczak mnogi).

**Tabela 20. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu produktu Abecma wg WHO**

| Działanie niepożądane leku                                                                   | Całkowita liczba działań niepożądanych |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                                    | <b>513 (27%)</b>                       |
| CRS                                                                                          | 503                                    |
| hipogammaglobulinemia                                                                        | 24                                     |
| limfhistiocytoza hemofagocytarna                                                             | 17                                     |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                                           | <b>279 (15%)</b>                       |
| zespół neurotoksyczności ICANS (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) | 145                                    |
| neurotoksyczność                                                                             | 57                                     |
| ból głowy                                                                                    | 40                                     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                                           | <b>238 (12%)</b>                       |
| zmęczenie                                                                                    | 120                                    |
| gorączka                                                                                     | 60                                     |
| zgon                                                                                         | 19                                     |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                                    | <b>140 (7%)</b>                        |
| anemia                                                                                       | 55                                     |
| neutropenia                                                                                  | 51                                     |
| cytopenia                                                                                    | 29                                     |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                                                 | <b>113 (6%)</b>                        |
| zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej                                       | 39                                     |
| nieprawidłowe stężenie aminotransferazy alaninowej                                           | 17                                     |
| zwiększenie częstotliwości akcji skurczowej serca                                            | 13                                     |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym cysty i polipy</b>                      | <b>93 (5%)</b>                         |
| szpiczak plazmocytowy                                                                        | 49                                     |
| progresja nowotworu złośliwego                                                               | 16                                     |
| nawracający szpiczak plazmocytowy                                                            | 9                                      |

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 16.06.2025

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleuce, ide-cell) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, 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.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie ide-cel z SoC, na który składają się schematy DVd, IRd, Kd i EloPD (szczegóły patrz 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (30-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 3 stany zdrowia – przed progresją, po progresji oraz zgon.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania KarMMA-3. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, dalszych linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania KarMMA-3.

### 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

| Kategoria                  | Ide-cel            | SoC                |
|----------------------------|--------------------|--------------------|
| Koszt leczenia [zł]        | bez RSS: 1 641 052 | 415 683            |
| Efekt [QALY]               | 4,99               | 1,66               |
| Koszt inkrementalny [zł]   | -                  | bez RSS: 1 225 369 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | -                  | 3,33               |
| ICUR [zł/QALY]             | -                  | bez RSS: 367 995   |

Stosowanie Ide-cel w miejsce SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 368 tys. zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto leku Abecma, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej terapii, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, stopy dyskontowe, czy charakterystyki pacjentów. W wariacie bez uwzględniania RSS w żadnym scenariuszu nie doszło do zmiany wnioskowania. Po uwzględnieniu RSS do zmiany wnioskowania doszło [REDACTED].

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi <1% bez uwzględniania zaproponowanego RSS i [REDACTED].

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr                                                                                                                           | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?                                                  | TAK                        |                                                                                  |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                               | TAK                        |                                                                                  |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                             | TAK                        |                                                                                  |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?                                                                    | TAK                        |                                                                                  |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?                                                                | TAK                        |                                                                                  |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?                                                    | TAK                        |                                                                                  |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK                        |                                                                                  |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?                                                                                            | TAK                        | Horyzont dożywności (30-letni)                                                   |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?      | TAK                        |                                                                                  |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?                                                                          | TAK                        | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów       |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?                                           | TAK                        |                                                                                  |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?                                                                         | TAK                        |                                                                                  |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?                                                                                            | TAK                        | Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości |

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Głównym ograniczeniem analizy wskazanym przez wnioskodawcę było oparcie modelowania efektów SoC na schematach stosowanych w dostępnym badaniu rejestracyjnym, mimo że polski program lekowy przewiduje też inne schematy leczenia, a jeden ze schematów stosowanych w badaniu (udział ponad 30%) nie jest refundowany w Polsce. W analizie kosztów uwzględniono schematy refundowane stosowane w badaniu klinicznym. Założenie było testowane w ramach analizy wrażliwości. Inne ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczyły modelowania kosztów terapii pomostowej (stosowanej pomiędzy leukaferazą, a podaniem wnioskowanej terapii) oraz kosztów pomalidomidu. Wskazane ograniczenia mają jednak niewielki wpływ na wyniki modelowania.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie ekonomicznej nie uwzględniono teklistamabu jako części składowej SoC. Teklistamab został uwzględniony w analizie klinicznej wnioskodawcy, natomiast w analizie wpływu na budżet przyjęto, że ide-cel nie będzie zastępował tej terapii. Wnioskodawca wskazuje, że teklistamab jest stosowany w czwartej linii leczenia, gdzie z kolei stosowanie ide-cel będzie ograniczone. Teklistamab został uwzględniony w modelowaniu dalszych linii leczenia. Analitycy Agencji przyjmują wyjaśnienia wnioskodawcy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

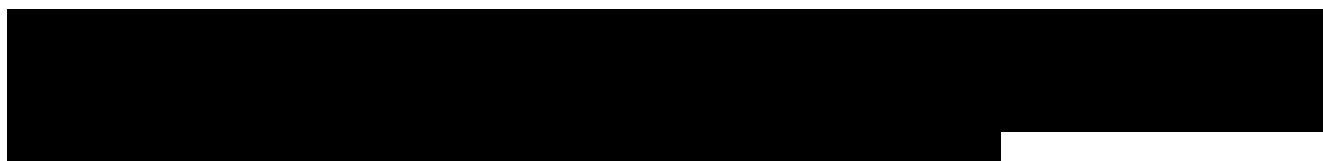
### 5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał wyniki modelowania OS i PFS w ramieniu SoC z wynikami badania Mateos 2022. Odnotowano różnice w wynikach na korzyść modelu wnioskodawcy, co może oznaczać ewentualne zawyżenie efektów SoC.

Wnioskodawca odnalazł cztery inne analizy ekonomiczne, w których modelowano terapię Ide-cel. Mając na uwadze różnice w założeniach odnalezionych analiz, wyniki wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, 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. Lek miałby być refundowany w ramach proponowanego programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 stycznia 2026 roku. Horyzont analizy obejmuje zatem lata kalendarzowe 2026-2027, w tym przedział czasowy od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populacja docelowa dla terapii idekabtagenem wikleucelu została oszacowana

##### Udziały

##### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (ide-cel, SoC),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty dalszych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty opieki terminalnej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

| Populacja                                                      | I rok | II rok |
|----------------------------------------------------------------|-------|--------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku                   |       |        |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym |       |        |

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

| Wariant                      | Perspektywa NFZ (z RSS) |            | Perspektywa NFZ (bez RSS) |                    |
|------------------------------|-------------------------|------------|---------------------------|--------------------|
|                              | I rok                   | II rok     | I rok                     | II rok             |
| <b>Scenariusz istniejący</b> |                         |            |                           |                    |
| Minimalny                    | 22 971 121              | 44 431 938 | 22 971 121                | 44 431 938         |
| Prawdopodobny                | 22 971 121              | 44 431 938 | 22 971 121                | 44 431 938         |
| Maksymalny                   | 22 971 121              | 44 431 938 | 22 971 121                | 44 431 938         |
| <b>Scenariusz nowy</b>       |                         |            |                           |                    |
| Minimalny                    |                         |            | 73 179 591                | 133 628 628        |
| Prawdopodobny                |                         |            | 106 651 905               | 178 885 822        |
| Maksymalny                   |                         |            | 140 124 218               | 207 094 296        |
| <b>Koszty leku</b>           |                         |            |                           |                    |
| Minimalny                    |                         |            | 55 540 265                | 104 059 406        |
| Prawdopodobny                |                         |            | <b>92 567 108</b>         | <b>157 734 746</b> |
| Maksymalny                   |                         |            | 129 593 951               | 192 572 970        |
| <b>Koszty inkrementalne</b>  |                         |            |                           |                    |
| Minimalny                    |                         |            | 50 208 470                | 89 196 691         |
| Prawdopodobny                |                         |            | <b>83 680 784</b>         | <b>134 453 884</b> |
| Maksymalny                   |                         |            | 117 153 097               | 162 662 358        |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Abecma spowoduje wzrost wydatków NFZ o 83,7 mln zł w I roku i o 134,5 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

| Parametr                                                                                                                                                                                                                         | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?                                                                                     | TAK                        |                                                                        |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?                                                                                                                                                                              | TAK                        | Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.                                |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK                        |                                                                        |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                                             | TAK                        |                                                                        |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?                                                         | TAK                        |                                                                        |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?                                                                                            | TAK                        |                                                                        |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?                                                                                                                       | TAK                        |                                                                        |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?                                                                                                                     | TAK                        |                                                                        |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?                                                                                                                           | TAK                        |                                                                        |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?                                                                                                                                                                           | TAK                        | Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

Ograniczenia:

Wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Oszacowanie kosztów w analizie wpływu na budżet oparto o obliczenia przeprowadzone w ramach AE, przy czym w analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie schematy wykorzystane w badaniu KarMMA-3 będące jednocześnie refundowane w Polsce (DVD, IRd, Kd, EloPd), z tego względu konieczne było uwzględnienie pozostałych schematów refundowanych w ramach programu lekowego B.54 (Pd, KRd, Tec, IsaPd, PVD). W obliczeniach Wnioskodawca przyjął jednakowe krzywe PFS, OS i ToT dla wszystkich terapii, analogicznie jak w AE, co może mieć wpływ na dokładność przeprowadzonych obliczeń.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Przeprowadzono 12 scenariuszów. Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej. Maksymalna zmiana w wynikach wpływu na budżet to ok. 2% wzrostu/obniżenia wydatków względem wariantu podstawowego.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji



## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

W związku z brakiem odpowiedzi ekspertów klinicznych, nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Abecma (idekabtagen wikleucel) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 20.05.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Abecma” oraz „idecabtagenum vicleucelum”. Odnaleziono 5 dokumentów: HAS 2024 (Francja), NICE 2023 (UK), CDA-AMC 2021 (Kanada), Zorginstituut Nederland 2025 (Holandia) oraz G-Ba 2024 (Niemcy).

Tylko francuska rekomendacja (HAS 2024) była pozytywna, choć zwrócono uwagę, że Abecma (idekabtagen wikleucel) oferuje niewielką wartość kliniczną dodaną (ASMR IV) w porównaniu do innych dostępnych terapii. Negatywne rekomendacje G-Ba 2024, Zorginstituut Nederland 2025 oraz CDA-AMC 2021 wynikały z ograniczonych dowodów na skuteczność.

Lek Abecma pierwotnie był wskazany w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący (IMiD), inhibitor proteasomów (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby. W marcu 2024 roku Komisja Europejska złagodziła wskazanie terapeutyczne z wymaganych trzech na co najmniej dwie wcześniejsze terapie (...). W związku z powyższym część rekomendacji odnosi się do pierwszego, węższego wskazania dla leku Abecma.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel)

| Organizacja                             | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                            | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zorginstituut Nederland 2025 (Holandia) | Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (RRMM), którzy otrzymali ≥3 wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący (IMiD), inhibitor proteasomów (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby | <p><b>Negatywna rekomendacja</b></p> <p>Zorginstituut Nederland nie zaleca włączenia leku Abecma do podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego dla leczenia RRMM od 3 linii leczenia. Jako argumenty wskazano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• brak klinicznie istotnego wpływu na przeżycie całkowite (OS) – w badaniu KarMma-3 różnica w medianie OS między ide-cel a standardowym leczeniem wyniosła jedynie 3,5 miesiąca, co nie spełnia przyjętych kryteriów istotności klinicznej;</li><li>• brak dowodów na poprawę jakości życia o klinicznie istotnym znaczeniu – choć pojawiły się przesłanki o lekkiej poprawie, jej znaczenie kliniczne jest niepewne;</li><li>• większa liczba poważnych działań niepożądanych – ide-cel wiązał się z większą częstością ciężkich działań niepożądanych (np. cytopenie, zespół uwalniania cytokin, infekcje);</li><li>• istnieje alternatywa o lepszych wynikach – inna terapia CAR-T (cilta-cel) wykazała bardziej przekonujące dowody na poprawę przeżycia.</li></ul> <p>Choć Abecma uzyskał europejskie dopuszczenie do stosowania od ≥2 linii terapii, Zorginstituut Nederland ocenił go w kontekście praktyki klinicznej i dostępnych danych z badania KarMma-3, w którym większość pacjentów było wcześniej leczonych trzema klasami leków (IMiD, PI, anti-CD38) i po co najmniej 3 liniach leczenia.</p> |
| HAS 2024 (Francja)                      | Dorośli pacjenci z RRMM, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze terapie, w tym IMiD, PI oraz anti-CD38                                                                                                                                                                    | <p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p>W 2024 roku HAS wydał pozytywną opinię dotyczącą refundacji idekabtagen wikleucel w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali <u>co najmniej dwie wcześniejsze terapie</u>, w tym środek</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Organizacja                  | Populacja                                                                                                                                      | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | i u których nastąpiła progresja choroby                                                                                                        | immunomodulujący (IMiD), inhibitor proteasomów (PI) oraz przeciwciało anty-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby po ostatniej terapii.<br><br>Komitet zwraca uwagę, że stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki. Komitet uznaje, że ABECMA (idekabtagen wikleucel) oferuje niewielką wartość kliniczną dodaną (ASMR IV) w porównaniu do innych dostępnych terapii.<br><br>W 2023 roku HAS wydał pozytywną rekomendację w tożsamym wskazaniu, ale u pacjentów, którzy otrzymali <u>co najmniej trzy</u> wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący (IMiD), inhibitor proteasomów (PI) oraz przeciwciało anty-CD38.                                                                            |
| <b>G-Ba 2024 (Niemcy)</b>    | Dorośli pacjenci z RRMM, którzy otrzymali $\geq 2$ wcześniejsze terapie, w tym IMiD, PI oraz anty-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby | <b>Brak dodatkowej korzyści</b><br>Abecma nie wykazuje dodatkowej korzyści w porównaniu do odpowiedniej terapii porównawczej dla pacjentów, którzy przeszli co najmniej 2 wcześniejsze terapie. Przy ocenie pod uwagę wzięto pod uwagę wyniki RCT KarMMa.-3, gdzie wykazano brak istotnej poprawy całkowitego przeżycia (OS), brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia i objawów choroby, dodatkowo Ide-cel wiązał się z większą liczbą ciężkich działań niepożądanych (CTCAE $\geq 3$ ) w porównaniu do terapii indywidualnej dobranej do pacjenta.                                                                                                                                                                 |
| <b>NICE 2023 (UK)</b>        | Dorośli pacjenci z RRMM, którzy otrzymali $\geq 3$ wcześniejsze terapie                                                                        | NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania idekabtagen wikleucel w NHS w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u osób po 3 lub więcej terapiach. Wynika to z braku przedłożenia dowodów do oceny.<br><br>Obecnie trwają prace nad rekomendacją obejmującą pacjentów po 2–4 liniach terapii.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>CDA-AMC 2021 (Kanada)</b> | Dorośli pacjenci z RRMM, którzy otrzymali $\geq 3$ wcześniejsze terapie, w tym IMiD, PI oraz anty-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby | <b>Rekomendacja negatywna</b><br>Dowody z badania klinicznego sugerują, że Abecma jest związana z poprawą wskaźnika odpowiedzi u pacjentów z intensywnie leczoną szpiczakiem mnogim. Nie można jednak wyciągnąć wniosków dotyczących innych ważnych wyników, w tym czasu trwania odpowiedzi, całkowitego przeżycia, przeżycia wolnego od progresji oraz jakości życia. Pacjenci wskazali na potrzebę terapii, które mogą wydłużyć remisję oraz poprawić jakość życia i objawy, a także mają mniej działań niepożądanych. Nie jest jasne, czy Abecma spełnia te potrzeby.<br><br>Należy dodać, że wytyczne te powstały w oparciu o wyniki badania jednoramiennego KarMMa. Wyniki badania RCT KarMMa.-3 nie były wtedy dostępne. |

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service médical rendu); CDA-AMC, Canada's Drug Agency; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; IMiD, środek immunomodulujący; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PI, inhibitor proteasomów

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Warunki finansowania leku Abecma w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

|               | Dostępność w obrocie | Produkt refundowany | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria       | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Belgia        | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Bułgaria      | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Chorwacja     | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Cypr          | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Czechy        | TAK                  | TAK                 |                                   |                              |
| Dania         | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Estonia       | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Finlandia     | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Francja       | TAK                  | TAK                 |                                   |                              |
| Grecja        | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Hiszpania     | TAK                  | TAK                 |                                   |                              |
| Holandia      | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Irlandia      | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Islandia      | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Liechtenstein | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Litwa         | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Luksemburg    | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Łotwa         | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Malta         | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Niemcy        | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Norwegia      | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Portugalia    | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Rumunia       | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Słowacja      | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Słowenia      | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Szwajcaria    | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Szwecja       | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Węgry         | NIE                  | NIE                 |                                   |                              |
| Włochy        | TAK                  | TAK                 |                                   |                              |

MM, szpiczak plazmocytowy; L4+, leczenie czwartej i kolejnej linii; ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Abecma (idekabtagen wikleucel) jest finansowany w 4 krajach (tj. Czechach, Francji, Hiszpanii i Włoszech) spośród 30 krajów UE i EFTA (w węższym wskazaniu, tj. od 4 linii leczenia).

Należy zaznaczyć, że w większości krajów UE/EFTA oceniany lek nie jest dostępny.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.03.2025 r., znak PLR.4500.161.2025.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 22.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel), dyspersja do infuzji, 260 – 500 x 10<sup>6</sup> komórek, 1 worek, GTIN 08027950801800 w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, komparatorem dla wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu w leczeniu chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (RRMM), na dzień złożenia wniosku, są terapie będące standardowym leczeniem przeciwszpiczakowym (ang. standard of care, SoC), tj. w ramach programu lekowego B.54: schematy trójkowe (DVd, daratumumab + bortezomib + deksametazon; DRd, daratumumab + lenalidomid + deksametazon; EloPd, elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; IRd, icksazomib + lenalidomid + deksametazon; IsaPd, izatuksymab + pomalidomid + deksametazon; KRd, karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), schemat dwulekowy (Kd, karfilzomib + deksametazon) i monoterapia teklistamabem (tecli) oraz schematy przeciwszpiczakowe refundowane w ramach katalogu chemioterapii.

Należy podkreślić, że od kwietnia 2025 r. we wnioskowanym wskazaniu finansowane są również monoterapie – elranatamab (Elra) oraz talkwetamab (Tal). Obie technologie, podobnie jak wskazany przez wnioskodawcę teklistamab, refundowane są od 4. linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii CAR-T – idekabtagenu wikleucelu (ide-cel) włączono: RCT KarMMa-3 (dla porównania bezpośredniego ide-cel vs SoC), badania jednoramienne KarMMa i CRB-401, 24 badania efektywności praktycznej (RWE) oraz opracowania wtórne, tj. 4 porównania pośrednie (dla ide-cel vs SoC: Jagannath 2021, Maciel 2024 i Shah 2022a; dla ide-cel vs tecli: BMS 2022) i 13 przeglądów systematycznych (Akhtar 2024, Chitkara 2024, Cardoso dos Santos 2024, Davis 2022, Han 2024, Hu 2023, Kazzi 2023, Liang 2024, Mazetto 2024, Midha 2023, Pereira 2024, Peery 2024 i Zhang 2021) u pacjentów z RRMM.

Zarówno wyniki badań jednoramiennych (KarMMa i CRB-401), jak i wyniki przeglądów systematycznych pozostają spójne z niżej opisanymi badaniami, w szczególności RCT, wskazując na wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie i akceptowalny profil bezpieczeństwa interwencji pomimo licznych przypadków zespołu uwalniania cytokin (CRS, głównie o łagodnym/umiarkowanym przebiegu).

### Porównanie ide-cel vs leczenie standardowe

Dla porównania wnioskowanej interwencji ide-cel z komparatorem w postaci leczenia standardowego (SoC) uwzględniono randomizowane badanie 3 fazy z grupą kontrolną, tj. RCT KarMMa-3 (NCT03651128), u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej  $\geq 2$  schematy leczenia (maks. 4), w tym lek immunomodulujący (IMiD), inhibitor proteasomu (PI) i przeciwciało anty-CD38, i u których wykazano progresję choroby pomimo ww. leczenia. W związku z szerokim wachlarzem schematów leczenia standardowego, wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki pochodzące z 3 porównań pośrednich uwzględniających ide-cel oraz SoC (Jagannath 2021, Maciel 2024 i Shah 2022a). W żadnej z analiz nie odnotowano wyników w podziale na szczegółowe schematy leczenia w ramach SoC.

### RCT KarMMa-3

Populację ITT w RCT KarMMa-3 stanowiło 254 pacjentów w grupie ide-cel i 132 chorych w grupie SoC. Dane wyjściowe były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami. Większość badanych stanowili mężczyźni (ok. 60%) a grupą dominującą byli pacjenci pochodzenia kaukaskiego. Wśród 90% pacjentów wykazano chorobę oporną na IMiD, u ok. 74% chorobę oporną na PI i wśród 95% chorobę oporną na daratumumab.

Do wlewu ide-cel zakwalifikowało się ostatecznie 225 pacjentów z ww. zrandomizowanej grupy. Ośrodki realizujące badanie zapewniały stały dostęp do tocilizumabu. Do SoC zakwalifikowano ostatecznie 126 osób a pacjenci otrzymywali 5 różnych schematów leczenia, tj. daratumumab, pomalidomid i deksametazon (DPd; n=41); daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVd; n=7); icksazomib, lenalidomid i deksametazon (IRd; n=20);

karfilzomib i deksametazon (Kd; n=28) oraz elotuzumab, pomalidomid i deksametazon (EloPd; n=30). Jedynie ww. schemat trójkowy DPd (n=41) nie znajduje się obecnie wśród refundowanych opcji leczenia w Polsce.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu KarMMA-3 zgodnie z Cochrane RoB2 oceniano ogółem jako niskie pomimo otwartego charakteru (pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany przez zaślepioną komisję – BICR).

### Skuteczność kliniczna

Analiza końcowa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wg niezależnego, zaślepionego komitetu (BIRC) jako pierwszorzędowego punktu końcowego badania, w populacji ITT (mediana obserwacji: 30,9 mies.), wykazała 51% istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu u chorych leczonych ide-cel względem SoC (HR=0,49; 95%CI: 0,38; 0,63; p<0,0001). Istotna statystycznie mediana PFS w grupie ide-cel wynosiła 13,8 mies. (95%CI: 11,8; 16,1) a dla grupy kontrolnej SoC - 4,4 mies. (95%CI: 3,4; 5,8). Wskaźnik 18-mies. PFS wyniósł 41% dla grupy ide-cel vs 19% dla grupy kontrolnej SoC. Zbliżone wyniki wykazano dla populacji leczonej, obejmującej pacjentów ITT, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie w ramach badania i przeszli co najmniej jedną ocenę skuteczności po leczeniu (tzw. *efficacy evaluable*).

W przypadku przeżycia całkowitego (OS; mediana obserwacji: 30,9 mies.) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku zgonu (HR=1,01; 95%CI: 0,73; 1,40) w populacji ITT. Mediana OS wyniosła wtedy 41,4 mies. (95%CI: 30,9; n/o) w grupie ide-cel vs 37,9 mies. (95%CI: 23,4; n/o) w grupie SoC. Jednak trzeba mieć na uwadze, że badanie RCT KarMMA-3 nie zostało zaprojektowane celem dostarczenia ostatecznych wniosków w zakresie OS a analiza ta była zakłócona przez cross-over pacjentów z grupy SoC (po wystąpieniu potwierdzonej progresji choroby) do terapii ide-cel (blisko 56% pacjentów).

W zakresie punktów końcowych dot. odpowiedzi na leczenie w ocenie BIRC, wykazano, że pacjenci w grupie ide-cel mieli ponad 3 razy większe szanse na osiągnięcie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; populacja ITT) vs SoC zarówno w krótszym (mediana 18,6 mies.; OR=3,47 [95%CI: 2,24; 5,39], p<0,001), jak i dłuższym okresie obserwacji (mediana 30,9 mies.; OR=3,44 [95%CI: 2,20; 5,40], p<0,05). Dla dłuższego okresu obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w grupie ide-cel vs SoC wyniosła odpowiednio 16,6 mies. vs 9,7 mies.

W zakresie poprawy jakości życia pacjentów, w grupie ide-cel stwierdzono krótszy czas do klinicznie istotnej poprawy vs SoC w większości kluczowych domen oceny kwestionariuszowej. 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 (z wyjątkiem wyniku indeksu użyteczności zdrowotnej wg EQ-5D-5L).

### Bezpieczeństwo

Zgodnie z RCT KarMMA-3, ogólny profil bezpieczeństwa ide-cel wydaje się być akceptowalny, jednak mając na uwadze zdarzenia niepożądane (AEs) takie jak zespół uwalniania cytokin (CRS) czy neurotoksyczności, terapia ta może wymagać dokładnego monitorowania pacjentów i dostępności doświadczonego zespołu w ośrodkach prowadzących leczenie.

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs ide-cel vs SoC odnotowano zaburzenia hematologiczne (głównie neutropenia, niedokrwistość), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, biegunki), infekcje oraz charakterystyczne dla terapii CAR-T– CRS i neurotoksyczności (ICANS). Zarówno CRS, jak i ICANS są charakterystyczne dla terapii CAR-T, potwierdzając unikalny profil toksyczności tej interwencji.

Ciężkie AEs były istotnie częstsze w grupie ide-cel względem SoC (52% vs 38%; p = 0,0157) w krótszym okresie obserwacji, natomiast różnice te zminimalizowały się w dłuższym okresie obserwacji i nie osiągnęły istotności statystycznej (47% vs 41%, p>0,05).

Zgony nie różniły się istotnie między grupami, niezależnie od długości obserwacji a najczęstszą przyczyną była progresja choroby (ok. 17%).

### Porównania pośrednie – Jagannath 2021, Maciel 2024 i Shah 2022a

Zarówno porównanie pośrednie Jagannath 2021, Maciel 2024, jak i Shah 2022a wykorzystywało dane z badania klinicznego, bez grupy kontrolnej KarMMA (dla ide-cel) oraz dane z jednego z badań obserwacyjnych (RWE) oceniających różnorodne schematy SoC stosowane w praktyce klinicznej: KarMMA-RW (Jagannath 2021, Maciel 2024) lub MAMMOTH (Shah 2022a). Duża różnorodność terapii stosowanych w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z RRMM, może wskazywać na brak jednego uznanego standardu postępowania dla tej grupy chorych. W ramach ww. porównań przeprowadzono ocenę punktów końcowych dot. odpowiedzi na leczenie (ORR czy DOR) i wskaźników przeżycia (PFS, OS). W ramach analizy Maciel 2024 wyciągnięto jedynie dane dla OS.

Przedstawione porównania pośrednie różniły się metodyką i oceną/definicją poszczególnych punktów końcowych (od niezakotwiczonego porównania pośredniego Jagannath 2021 z użyciem metody IPTW, przez porównanie

pośrednie z dostosowaniem populacyjnym typu ML-NMR, po analizę MAIC – Shah 2022a). Wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych jak osiągnięcie ORR (np. RR=2,4; 95%CI: 1,7; 3,3, p<0,0001 w Jagannath 2021) czy wskaźniki przeżycia – OS (np. HR=0,45; 95%CI: 0,28; 0,71; p=0,0006 w Jagannath 2021) i PFS (np. HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,76, p=0,0004 w Jagannath 2021) wskazywały jednak na istotną korzyść terapii ide-cel vs SoC. Mimo to należy podkreślić pewne ograniczenia ww. analiz pośrednich, tj. ryzyko błędu publikacji (selekcja tylko badań z dostępem do danych / bardziej pozytywnych wyników) czy różnego poziomu wiarygodności / jakości włączonych badań (dane RWE porównywane z badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej, porównania niezakotwiczone).

### **Porównanie ide-cel vs teklistamab**

Celem porównania wnioskowanej technologii ide-cel z teklistamabem (tecli) w populacji z RRMM wykorzystano nieopublikowane porównanie pośrednie MAIC wnioskodawcy (BMS 2022).

### **Skuteczność praktyczna ide-cel**

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 24 badania obserwacyjne w kierunku oceny skuteczności praktycznej ide-cel, a jedno z nich Song 2024 dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii CAR-T (n=391; w tym ide-cel n=277) z teklistamabem (tecli, n=458).

Analiza Song 2024 dla porównania ide-cel vs tecli, objęła po 214 pacjentów w każdej z porównywanych grup. W grupie ide-cel odnotowano 23 zgony, podczas gdy w grupie tecli 48 zgonów. Ryzyko zgonu było istotnie niższe w grupie ide-cel niż w grupie kontrolnej, HR = 0,329 (95%CI: 0,197; 0,550). Wśród leczonych ide-cel zaobserwowano więcej przypadków CRS niż w grupie leczonej tecli (odpowiednio 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 (24 vs 27), HR=0,758 (95%CI: 0,432; 1,330). Należy zaznaczyć, że wyniki te zostały opisane na podstawie dostępnego abstraktu konferencyjnego a nie pełnego tekstu publikacji.

Pozostałe 23 badania RWE miały charakter głównie retrospektywny (USA: 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, Gong 2024; Niemcy: Fischer 2024, Kirchberg 2024, Richardson 2025; Niemcy/USA: Frenking 2024; USA/Europa: Gagelmann 2024; Francja: FENIX – Caillot 2024, Ferment 2024; Szwajcaria: Sanoyan 2023), za wyjątkiem prospektywnego badania Oswald 2023 oceniającego jakość życia pacjentów leczonych ide-cel na terenie USA.

W analizowanych badaniach potwierdzono istotną skuteczność terapii ide-cel u chorych z RRMM, gdzie odsetek ORR wynosił 69-93% a całkowitą odpowiedź osiągnęło 33-48% badanych (w zależności od badania). Mediana PFS wahała się między 5,3 a 14,8 mies., przy czym PFS było krótsze u osób z chorobą pozaszpikową i ze wczesną progresją (już do 3 mies. po wlewie ide-cel). Mediana OS wynosiła od 12,5 mies. do 26,9 mies. i podobnie jak w przypadku PFS była krótsza u pacjentów z chorobą pozaszpikową i wczesną progresją.

Profil bezpieczeństwa ide-cel był ogółem akceptowalny. CRS podobnie jak w przypadku innych badań pierwotnych i opracowań wtórnych był charakterystycznym działaniem niepożądanym terapii CAR-T (ide-cel; 81-96% badanych), ale przypadki ciężkie były rzadko zgłaszane (<8%). Częstym działaniem niepożądanym była również neurotoksyczność (12,5-28%), jednak podobnie jak CRS, przypadki o nasileniu ≥3 st. były rzadkie (<6%).

### **Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**

Odnaleziono wytyczne polskie PGSz 2025, brytyjskie BSH 2021, NCCN 2025 (USA), europejskie EHA-ESMO 2021 oraz międzynarodowe IMWG z lat 2021 i 2024. Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania wytyczne wskazują stosowanie schematów opartych na lenalidomidzie. Chorym ze szpiczakiem opornym lub nawrotowym, którzy otrzymali min. dwie linie obejmujące lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciała anti-CD38 i u których wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, zaleca się zastosowanie schematów trójkowych i dwulekowych zawierających m.in. pomalidomid, karfilzomib, bortezomib, iksazomib, daratumumab, izatuksymab i elotuzumab, w zależności od wcześniej stosowanego leczenia, jego tolerancji oraz oporności szpiczaka na poszczególne klasy leków. Odnalezione

wytyczne wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu idekabtagenu wikleucelu w trzeciej lub czwartej linii leczenia, jeśli pozwala na to stan kliniczny pacjenta. Podanie CAR-T powinno być przeprowadzone w akredytowanym ośrodku. Dotychczas nie ustalono konsensusu dot. miejsca terapii CAR-T w leczeniu szpiczaka plazmocytowego.

Należy mieć na uwadze, że w dn. 18.08.2021 EMA wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii. W związku z powyższym wytyczne opublikowane wcześniej nie uwzględniały idekabtagenu wikleucelu jako rekomendowanego leczenia.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie Ide-cel w miejsce SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 368 tys. zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS [REDACTED]. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Progowa cena zbytu netto leku Abecma, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej terapii, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, stopy dyskontowe, czy charakterystyki pacjentów. W wariantach bez uwzględniania RSS w żadnym scenariuszu nie doszło do zmiany wnioskowania. Po uwzględnieniu RSS do zmiany wnioskowania doszło [REDACTED].

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi <1% bez uwzględniania zaproponowanego RSS i [REDACTED].

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, 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. Lek miałby być refundowany w ramach proponowanego programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 stycznia 2026 roku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Abecma spowoduje [REDACTED] wzrost wydatków NFZ o 83,7 mln zł w I roku i o 134,5 mln w II roku refundacji w wariantach bez RSS. [REDACTED]

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono pięć dokumentów w zakresie refundacji wnioskowanej technologii, tj. HAS 2024 (Francja), NICE 2023 (UK), CDA-AMC 2021 (Kanada), Zorginstituut Nederland 2025 (Holandia) oraz G-Ba 2024 (Niemcy).

Tylko francuska rekomendacja (HAS 2024) była pozytywna, choć zwrócono uwagę, że Abecma (idekabtagen wikleucel) oferuje niewielką, dodaną wartość kliniczną (ASMR IV) w porównaniu do innych dostępnych terapii. Negatywne rekomendacje G-Ba 2024, Zorginstituut Nederland 2025 oraz CDA-AMC 2021 wynikały głównie z ograniczonych dowodów na skuteczność.

Lek Abecma pierwotnie był wskazany w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (RRMM), którzy otrzymali  $\geq 3$  wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący (IMiD), inhibitor proteasomów (PI) oraz przeciwciało anty-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby. W marcu 2024 roku Komisja Europejska złagodziła wskazanie terapeutyczne na  $\geq 2$  wcześniejsze terapie RRMM. W związku z powyższym część rekomendacji odnosi się do pierwszego, węższego wskazania dla leku Abecma.

**Uwagi do programu lekowego**

W związku z brakiem odpowiedzi ekspertów klinicznych, nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programu lekowego.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

13. Źródła

| Badania pierwotne i wtórne |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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, 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                                                                                                                                       |
| 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            |
| 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                                                                                                                                                                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Caillot 2024               | Caillot L, Sleiman E, Lafon I, Chretien ML, Gueneau P, Payssot 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                                                                                                                                      |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Delforge 2021</b>  | 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                                                                                                                      |
| <b>Delforge 2022</b>  | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Delforge 2023</b>  | 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                                                                                                                                                                  |
| <b>Delforge 2023b</b> | Delforge M, Patel KK, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Giral 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 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                                                         |
| <b>Delforge 2023c</b> | Delforge M, Patel KK, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander NS, Giral 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. <i>Blood</i> 2023; 142:1003. DOI:10.1182/blood-2023-173849 |
| <b>Delforge 2024</b>  | Delforge M, Patel K, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S, Marshall TS, Arnulf B, Cavo M, Nooka A, Manier S, Callander N, Giral 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. <i>Lancet Haematol</i> 2024; 11(3):e216-e227. DOI:10.1016/S2352-3026(24)00005-X                                    |
| <b>Dima 2024</b>      | 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. <i>Br J Haematol</i> 2024; 204(4):1293-1299. DOI:10.1111/bjh.19302                                                                                                                                                                                    |
| <b>Einsele 2022b</b>  | 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. <i>Oncol Res Treat</i> 2022; 45:52. DOI:10.1159/000521004                                                                                                                                                                               |
| <b>Einsele 2024</b>   | 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. <i>Oncol Res Treat</i> 2024; 47:141-142. DOI:10.1159/000535363                                    |
| <b>Ferment 2024</b>   | 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. <i>Br J Haematol</i> 2024. DOI:10.1111/bjh.19505 |
| <b>Ferreri 2023</b>   | 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. <i>Blood Cancer J</i> 2023; 13(1):117. DOI:10.1038/s41408-023-00886-8                                                          |
| <b>Fischer 2024</b>   | 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. <i>Leukemia</i> 2024; 38(2):372-382. DOI:10.1038/s41375-023-02129-y                                                                                      |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Frenking 2024</b>    | Frenking JH, Zhou X, Wagner V, Hielscher T, Kauer J, Mai EK, Friedrich MJ, Michel CS, Hajiyianni 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. <i>J Immunother Cancer</i> 2024; 12(10). DOI:10.1136/jitc-2024-009220                                                                                                                        |
| <b>Gagelmann 2024</b>   | 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, Stephensky 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. <i>J Clin Oncol</i> 2024; 42(14):1665-1675. DOI:10.1200/JCO.23.02232 |
| <b>Gandhi 2019</b>      | Gandhi, U.H., Cornell, R.F., Lakshman, A. et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. <i>Leukemia</i> 33, 2266–2275 (2019). <a href="https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7">https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Goldschmidt 2022</b> | 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. <i>Oncol Res Treat</i> 2022; 45:49. DOI:10.1159/000521004                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Gong 2024</b>        | 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. <i>Blood Cancer J</i> 2024; 14(1). DOI:10.1038/s41408-024-01023-9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Han 2024</b>         | 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. <i>Front Neurol</i> 2024; 15. DOI:10.3389/fneur.2024.1392831                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Hansen 2023</b>      | 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. <i>J Clin Oncol</i> 2023; 41(11):2087-2097. DOI:10.1200/JCO.22.01365                                                                                                                                                               |
| <b>Hashmi 2024</b>      | 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. <i>Haematologica</i> 2024; 109(5):1514-1524. DOI:10.3324/haematol.2023.283888                                                                |
| <b>Hu 2023</b>          | 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. <i>Front Pharmacol</i> 2023; 14. DOI:10.3389/fphar.2023.1149138                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Jagannath 2021</b>   | 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. <i>Blood Cancer J</i> 2021; 11(6):116. DOI:10.1038/s41408-021-00507-2                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Kalariya 2024</b>    | 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. <i>Blood Adv</i> 2024; 8(17):4679-4688. DOI:10.1182/bloodadvances.2024013540                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Karschnia 2023</b>   | 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. <i>Blood</i> 2023; 142(14):1243-1248. DOI:10.1182/blood.2023020571                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Kazzi 2023</b>       | 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. <i>J Autoimmun</i> 2023; 140. DOI:10.1016/j.jaut.2023.103126                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Khouri 2024</b>    | 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. <i>Transplant Cell Ther</i> 2024; 30(8):790.e1-790.e16. DOI:10.1016/j.jtct.2024.05.025 |
| <b>Kirchberg 2024</b> | 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. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2024; 24(9):e277-e282. DOI:10.1016/j.clml.2024.05.006                                                                                                                                                                           |
| <b>Lee 2023</b>       | 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. <i>Blood Adv</i> 2023; 7(16):4247-4257. DOI:10.1182/bloodadvances.2023009766                                                                                                            |
| <b>Liang 2024</b>     | 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. <i>J Immunother Cancer</i> 2024; 12(11). DOI:10.1136/jitc-2024-010064                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Lin 2023</b>       | 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. <i>Nat Med</i> 2023; 29(9):2286-2294. DOI:10.1038/s41591-023-02496-0                                                                                                                                                                                            |
| <b>Logue 2022</b>     | 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. <i>Blood Adv</i> 2022; 6(24):6109-6119. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008320  |
| <b>Maciel 2024</b>    | 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 Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <i>Value Health</i> 2024; 27(8):1012-1020. DOI:10.1016/j.jval.2024.04.017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mazetto 2024</b>   | 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. <i>Eur J Haematol</i> 2024; 113(6):798-809. DOI:10.1111/ejh.14289                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Midha 2023</b>     | 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. <i>Expert Opin Drug Saf</i> 2023; 22(11):1049-1071. DOI:10.1080/14740338.2023.2274420                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Moreau 2022</b>    | Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 2022;387:495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Munshi 2020</b>    | 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. <i>J C O</i> 2020;38:8503.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Munshi 2021</b>    | 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. <i>N Engl J Med</i> 2021; 384(8):705-716. DOI:10.1056/NEJMoa2024850                                                                                                                                                                             |
| <b>Oswald 2023</b>    | 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. <i>Cancers (Basel)</i> 2023; 15(19). DOI:10.3390/cancers15194711                                                                                                                                                                                      |
| <b>Peery 2024</b>     | 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. <i>Ann Pharmacother</i> 2024:10600280241282115. DOI:10.1177/10600280241282115                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pereira 2024</b>          | 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. <i>Int J Mol Sci</i> 2024; 25(9). DOI:10.3390/ijms25094996                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Raje 2019</b>             | 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. <i>N Engl J Med</i> 2019; 380(18):1726-1737. DOI:10.1056/NEJMoa1817226                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Raje 2020</b>             | 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. <i>Blood</i> 2020; 136(SUPPL 1):37-38. DOI:10.1182/blood-2020-134319                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Richardson 2025</b>       | 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. <i>Blood Adv</i> 2025. DOI:10.1182/bloodadvances.2024015008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Rodríguez Otero 2023a</b> | 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, Giral S. 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. <i>Blood</i> 2023; 142:1028. DOI:10.1182/blood-2023-178933 |
| <b>Rodríguez Otero 2023b</b> | 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. <i>Blood</i> 2023; 142:2385. DOI:10.1182/blood-2023-173840                                                                                                                                                                               |
| <b>Rodríguez-Otero 2022a</b> | 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 KARMMa study. <i>HemaSphere</i> 2022; 6(SUPPL 2):22-23. DOI:10.1097/01.HS9.0000829656.69351.86                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Rodríguez-Otero 2023</b>  | Rodríguez-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, Giral S. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <i>N Engl J Med</i> 2023; 388(11):1002-1014. DOI:10.1056/NEJMoa2213614                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Sanoyan 2023</b>          | 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. <i>BMC Cancer</i> 2023; 23(1):345. DOI:10.1186/s12885-023-10824-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Scheid 2024a</b>          | 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, Giral 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. <i>Oncol Res Treat</i> 2024; 47:142. DOI:10.1159/000535363                                                                                               |
| <b>Shah 2022</b>             | 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. <i>Leuk Res</i> 2022; 120:106921. DOI:10.1016/j.leukres.2022.106921                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Shah 2022a</b>            | 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. <i>J Comp Eff Res</i> 2022; 11(10):737-749. DOI:10.2217/cer-2022-0045                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sidana 2024</b>           | 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. <i>Haematologica</i> 2024; 109(3):777-786. DOI:10.3324/haematol.2023.283940                                                                                                                        |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Song 2024</b>   | 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. <i>Annals of Oncology</i> (2024) 35 (suppl_2): S596-S612. DOI:10.1016/annonc/annonc1593                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Wesson 2024</b> | 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. <i>Transplant Cell Ther</i> 2024; 30(9):876-884. DOI:10.1016/j.jct.2024.06.012                                                                               |
| <b>Zanwar 2024</b> | 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. <i>J Hematol Oncol</i> 2024; 17(1):42. DOI:10.1186/s13045-024-01555-4 |
| <b>Zhang 2021</b>  | 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. <i>Ann Med</i> 2021; 53(1):1547-1559. DOI:10.1080/07853890.2021.1970218                                                                                                                                                                                              |

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CDA-AMC 2021 (dawniej CADTH)</b> | Canada's Drug Agency, Reimbursement Recommendation. CADTH Reimbursement Recommendation Idecabtagene Vicleucel (Abecma) November 2021. [dostęp 16.05.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>EHA-ESMO 2021</b>                | Dimopoulos MA, et al., EHA Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 2021; 32(3): 309–322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014 [dostęp 19.05.2025]                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>G-Ba 2024</b>                    | G-Ba. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) 19 September 2024. <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/#english</a> [dostęp 16.05.2025]                                                                                                                             |
| <b>HAS 2024</b>                     | HAS 2024. ABECMA (idecabtagene vicleucel) - Myélome multiple Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 05 sept. 2024.<br><a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/abecma_170724_summary_ct20857.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/abecma_170724_summary_ct20857.pdf</a><br><a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-01/abecma_21062023_summary_ct20236.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-01/abecma_21062023_summary_ct20236.pdf</a> [dostęp 16.05.2025] |
| <b>IMWG 2021</b>                    | Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. <i>Lancet Oncol</i> 2021; 22: e105–18 <a href="#">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 - ScienceDirect</a> [dostęp 19.05.2025]                                                                              |
| <b>IMWG 2024</b>                    | Lin Y, et al. 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. <i>Lancet Oncol</i> . 2024 Aug;25(8):e374-e387. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00094-9. Epub 2024 May 28. Erratum in: <i>Lancet Oncol</i> . 2024 Aug;25(8):e336. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00337-1 [dostęp 19.05.2025]                     |
| <b>NCCN 2025</b>                    | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma. Version 1.2026 — June 24, 2025 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</a> [dostęp 10.07.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>NICE 2023</b>                    | NICE. Idecabtagene vicleucel for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments (terminated appraisal) 2023 <a href="#">Idecabtagene vicleucel for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments (terminated appraisal)</a> [dostęp 19.05.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>PGSz 2025</b>                    | Giannopoulos K., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2025. <a href="https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-2025.pdf">https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-2025.pdf</a> [dostęp: 19.05.2025].                                                                                                                                                                                                                                                                     |

#### Pozostałe publikacje

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ChPL Abecma</b> | Charakterystyka Produktu Leczniczego Abecma. Ostatnia data aktualizacji: 27 listopada 2024. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abecma-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abecma-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp 07.05.2025] |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AWA Elrexio</b>                           | Analiza weryfikacyjna Agencji Elrexio (elranatamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, nr: WS.423.3.2024, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/130/AWA/130_WS_423.3.2024_Elrexio_AWA_BIP_REO_PTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/130/AWA/130_WS_423.3.2024_Elrexio_AWA_BIP_REO_PTR.pdf</a> [dostęp 07.05.2025] |
| <b>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022</b> | Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a> [dostęp 07.05.2025]                                                               |
| <b>BIP AOTMiT. Wykaz TLI 2022</b>            | BIP AOTMiT. Wykaz TLI z dnia 25 lutego 2022. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/wykaz_tli.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/wykaz_tli.pdf</a> [dostęp 07.05.2022]                                                                                                                                                                                                            |