



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Carvykti (cyltakabtagen autoleucel)**,
w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych
na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”
Analiza weryfikacyjna

DPL.423.1.7.2025

Data ukończenia: 10 grudzień 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o. 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 2022r., 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.:

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.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o. 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., Sanofi Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o., Gilead Sciences Poland sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., Sanofi Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o., Gilead Sciences Poland sp. z o.o.) 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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., Sanofi Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o., Gilead Sciences Poland sp. z o.o.).

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR II	narzędzie do oceny jakości przeglądów systematycznych (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BCMA	antigen dojrzewania limfocytów T
Bela	belantamab mafodotynu
CAR	chimeryczny receptor antygenowy (Chimeric Antigen Receptor)
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T cell therapy
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CILTA / cilta-cel	cytlakabtagen autoleu cel
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (complete response/remission)
CRS	zespół uwalniania cytokin (Cytokine Release Syndrome)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DPd	daratumumab, pomalidomid, deksametazon
DVd	daratumumab, bortezomib, deksametazon
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EHA-EMN	European Hematology Association – European Myeloma Network
EloPd	elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
Elra	elranatamab
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IA	analiza pośrednia (interim analysis)
ICANS	zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICANS	Neurotoksyczność związana z terapią CAR-T (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDE / ide-cel	idekabtagen wikleu cel
IMiD	leki immunomodulujące (immunomodulatory drugs),
IMWG	International Myeloma Working Group
IPTW-ATT	average treatment effect in the treated population
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IsaPd	izatuksymab, pomalidomide, deksametazon
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (Intention to treat)
Kd	karfilzomib, deksametazon
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MAIC	matching-adjusted indirect comparison
MD	różnica średnich (mean difference)
MM	szpiczak mnogi/ szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma)
MR	minimalna odpowiedź na leczenie
MRD	minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease)
MWG	Myeloma Working Group
MySIm-Q	Kwestionariusz oceny objawów i wpływu na życie szpiczaka plazmocyтового (Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PCd	pomalidomid, cyklfosfamid, deksametazon
PCM	szpiczak plazmocytowy (plasma cell myeloma)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
Pd	pomalidomid, deksametazon
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (Positron Emission Tomography)
PFS	przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (progression-free survival)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	inhibitory proteasomów (proteasome inhibitors)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
PSM	partitioned survival model
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Kliniczne
PVd	pomalidomid, bortezomib, deksametazon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Q-TWIST	Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RoB2	narzędzie do oceny jakości badań RoB2 (Risk of Bias 2)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	badania efektywności rzeczywistej
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
sCR	całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (stringent complete response)
SDi	stabilizacja choroby
Sel	selineksor

SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	standard opieki (Standard of Care)
Tal	talkwetamab
TEAE	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events)
Tec	teklistamab
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
TRAE	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa refundacji	<ul style="list-style-type: none">o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa świadczeniach	<ul style="list-style-type: none">o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response)
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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.1.2. Ocena badań	22
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
5. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2. Wyniki analizy progowej	42
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	42
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	46
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	47
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	47
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	48
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	50

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	50
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	51
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	53
10.	Źródła	55

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.09.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1831.2025.15.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Carvykti, Ciltacabtagene autoleucel, dyspersja do infuzji, $3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ komórek, 1 worek, GTIN: 05413868121568
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”
-

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.
-

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa.
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

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
-

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka, 24
02-135, Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Carvykti, ciltacabtagene autoleu cel we wskazaniu B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocyto wego (ICD-10: 90.0).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Carvykti, ciltacabtagene autoleu cel jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Carvykti

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Bez RSS	dyspersja do infuzji, 3,2 × 10 ⁶ - 1,0 × 10 ⁸ komórek, 1 worek				
Z RSS					

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania.

Uwagi analityków Agencji

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)

Definicja

Szpiczak plazmocyto we (ang. plasma cell myeloma, PCM), szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma, MM) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocyto w w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznaną.

Epidemiologia

Szpiczak plazmocyto we 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.

Zgodnie z danymi NFZ, w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocyto wego (ICD-10: C90.0)” leczonych było 2 416 pacjentów w 2023 roku oraz 3 984 pacjentów w 2024 roku.

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. Częstościami 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: Analiza weryfikacyjna OT.423.1.27.2025, <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp 18.11.2025)

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (MM, ang. *multiple myeloma*) są:

- schematy stosowane w ramach programu lekowego B.54:
 - DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon),
 - EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon),
 - IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon),
 - Kd (karfilzomib + deksametazon) oraz
- schematy refundowane w ramach katalogu chemioterapii:
 - PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),
 - Pd (pomalidomid, deksametazon),
 - PCd (pomalidomid, cyklfosfamid, deksametazon).

Powyższe komparatory są zgodne z zaleceniami wytycznych klinicznych oraz są finansowane ze środków publicznych.

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia przedstawił dodatkową analizę kliniczną oraz analizę ekonomiczną dla porównania ciltakabtagenu autoleucelu (Carvykti) z idekabtagenem wikleucelu (Abecma) stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytozowego. Powyższe wynika z faktu, iż lek Abecma był w lipcu 2025 roku przedmiotem oceny AOTMiT w populacji obejmującej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym leczonych co najmniej 2 wcześniejszymi liniami leczenia. Niniejsza ocena Carvykti obejmuje z kolei populację pacjentów leczonych uprzednio jedną lub dwoma wcześniejszymi liniami leczenia MM. W związku z powyższym terapia idekabtagenem wikleucelu pomimo braku refundacji ze środków publicznych stanowi potencjalny komparator dla ciltakabtagenu autoleucelu, ze względu na częściową zgodność populacji docelowych obu terapii – tj. w odniesieniu do populacji pacjentów w 3. linii leczenia opornego lub nawrotowego MM.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania niemniejszej AWA wykorzystano opinie:

- Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa.
- Prof. dr hab. n. med. Lidia Usnarska-Zubkiewicz – Członek Prezydium Polskiej Grupy Szpiczakowej, Klinika Hematologii, Terapii Komórkowych i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu.
- Prof. dr hab. n. med. Dominik Dytfeld, Prezes Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego – Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Ekspertka kliniczna prof. dr hab. n. med. Lidia Usnarska-Zubkiewicz w swojej opinii zwraca uwagę, iż „leczenie CAR-T powinno być przeprowadzane w ośrodkach z przeszkoloną kadrą i odpowiednim doświadczeniem. Ze względu na rosnące zapotrzebowanie takich ośrodków winno być więcej”. W kontekście możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania eksperta wskazuje, że właściwym rozwiązaniem byłaby kwalifikacja pacjentów przez Zespół Koordynacyjny do CAR-T powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Ekspert Kliniczny prof. dr hab. n. med. Dominik Dytfeld wskazuje na potencjalne wyzwania organizacyjne związane z wdrożeniem wnioskowanej interwencji: „Wprowadzenie terapii Carvykti od drugiej linii zgodnie z założeniami badani CARTITUDE-4 celem optymalnego wykorzystania tej terapii w ujęciu systemowym powinno

iść w parze z działaniami organizacyjnymi, które realnie poprawią dostęp pacjentów do tej zaawansowanej terapii. Jednym z kluczowych elementów jest zwiększenie liczby akredytowanych ośrodków zdolnych do prowadzenia terapii CAR-T oraz docelowe stworzenie w Polsce wyspecjalizowanych oddziałów terapii komórkowych. W krajach Unii Europejskiej takie oddziały są już standardem, natomiast w Polsce do dziś nie funkcjonuje ani jeden dedykowany ośrodek CAR-T, a cały ciężar prowadzenia tych terapii spoczywa na oddziałach transplantacyjnych. Oddziały transplantacyjne nie były projektowane z myślą o CAR-T (procedury transplantacyjne jakkolwiek podobne to jednak w wielu aspektach są odmienne) już teraz są przeciążone. Z tego względu konieczne jest zwiększenie przepustowości systemu – zarówno poprzez poszerzenie liczby akredytowanych jednostek, jak i stworzenie strukturalnych warunków do rozwoju terapii komórkowych. Równolegle należy usprawnić proces organizacji leukaferezy, umożliwić jej wcześniejsze wykonanie u pacjentów z agresywną progresją oraz zapewnić właściwe finansowanie i elastyczność terapii pomostowej z dopuszczeniem w uzasadnionych klinicznie przypadkach możliwość stosowania talkwetamabu”.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego cilta-cel włączono 1 pierwotne badanie otwarte, III fazy z randomizacją - CARTITUDE-4 porównujące cilta-cel z jednym ze schematów wybranych przez lekarza spośród schematów PVd oraz DPd. Populacja badania CARTITUDE-4 obejmuje pacjentów leczonych w 2–4. linii leczenia, a więc populację szerszą niż docelowa obejmująca pacjentów leczonych w 2 i 3. linii. Jednocześnie należy zaznaczyć, że pacjenci leczeni w 2 i 3. linii badania CARTITUDE-4 stanowili większość tj. 73% wszystkich pacjentów, a dodatkowo przeprowadzone analizy warstwowe dla OS i PFS wykazały brak interakcji pomiędzy grupami pacjentów leczonymi w poszczególnych liniach leczenia. Ponadto w grupie kontrolnej badania dla cilta-cel pacjenci stosowali zgodnie z decyzją lekarza schemat PVd (13%) i nierefundowany obecnie w Polsce schemat DPd (87%), przy czym należy zauważyć, że analiza warstwowa wykazała brak statystycznie istotnej interakcji pomiędzy podgrupami pacjentów otrzymujących poszczególne schematy leczenia w grupie kontrolnej.

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących cilta-cel z pozostałymi komparatorami, w związku z tym przedstawiono wyniki 5 porównań pośrednich z dostosowaniem, w ramach których skorygowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych badaniach.

Wyniki badania CARTITUDE-4 dla porównania cilta-cel vs PVd/DPd wskazują, że:

- stosowanie terapii CAR-T cilta-cel spowodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby o 71% w stosunku do leczenia PVd/DPd. Wynik jest istotny statystycznie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej niespełna 34 miesiące mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie stosującej cilta-cel nie została osiągnięta, natomiast w grupie przyjmującej PVd/DPd wyniosła ona 11,8 miesiąca. Analiza w warstwach dla podgrup wyodrębnionych ze względu na liczbę wcześniej stosowanych linii leczenia wskazuje na spójność wyników względem analizy dla populacji ITT;
- stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z PVd/DPd wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej niespełna 34 miesiące w grupie cilta-cel ryzyko zgonu było niższe o 45% w porównaniu z grupą PVd/DPd. Analiza w warstwach dla podgrup wyodrębnionych ze względu na liczbę wcześniej stosowanych linii leczenia wskazuje, że ryzyko zgonu jest mniejsze w grupie cilta-cel w porównaniu z grupą PVd/DPd, przy czym dla pacjentów leczonych wcześniej 1. oraz 2. liniami leczenia wynik jest nieistotny statystycznie, natomiast dla pacjentów leczonych wcześniej 3 liniami wynik jest istotny statystycznie;
- stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z terapią PVd/DPd istotnie statystycznie zwiększyło prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej „rygorystycznej” odpowiedzi (sCR). Na terapię cilta-cel odpowiedziało 85% pacjentów, podczas gdy na terapię PVd/DPd – 67%. Całkowitą „rygorystyczną” odpowiedź uzyskało odpowiednio 69% pacjentów leczonych terapią cilta-cel i 18% chorych leczonych terapią PVd/DPd. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej około 34 miesiące, mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie stosującej cilta-cel nie została osiągnięta, a w grupie leczonej terapią PVd/DPd wyniosła niespełna 19 miesięcy;
- stosowanie cilta-cel w porównaniu do DPd/PVd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa otrzymania wyniku, który jest poniżej progu minimalnej choroby resztkowej na poziomie 10^{-5} oraz 10^{-6} w populacji ITT. Wykazano także istotną statystycznie przewagę terapii cilta-cel nad DPd/PVd w zakresie negatywizacji choroby resztkowej (MRD) w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena tego punktu końcowego. Uzyskane wyniki poniżej progu minimalnej choroby resztkowej wiążą się z poprawą wyników leczenia pacjentów.

- stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu do PVd/DPd wiązało się z istotną statystycznie przewagą w zakresie średniej poprawy względem wartości wyjściowych w globalnej ocenie stanu zdrowia oraz w obszarach funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego, ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Ponadto, w domenach objawowych tego kwestionariusza stosowanie terapii cilta-cel, w porównaniu z PVd/DPd, istotnie statystycznie zmniejszyło nasilenie zmęczenia i bólu. Stosowanie terapii cilta-cel, w porównaniu z PVd/DPd, istotnie statystycznie wydłużyło czas do pogorszenia nasilenia objawów oceniany za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz MySiM-Q.

Wyniki porównania pośredniego cilta-cel z ide-cel (idecabtagene vicleucel) z dostosowaniem wykazały:

- istotną statystycznie przewagę terapii cilta-cel nad ide-cel odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby. Stosowanie terapii CILTA w porównaniu z IDE przyczyniło się do 58% redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby;
- istotną statystycznie przewagę terapii cilta-cel nad ide-cel odnośnie do przeżycia całkowitego. W grupie cilta-cel ryzyko zgonu było niższe o 42% w porównaniu z grupą ide-cel;
- istotną statystycznie przewagę terapii cilta-cel nad ide-cel odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie (\geq VGPR) oraz co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (\geq CR). Na leczenie cilta-cel odpowiedziało 87% pacjentów, natomiast na leczenie ide-cel 71% chorych;

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniach CARTITUDE-4 i KarMMa-3 oceniono przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W przypadku obu terapii CAR-T wykazano istotną statystycznie przewagę terapii CAR-T nad standardowymi schematami leczenia MM w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30.

Porównanie pośrednie cilta-cel z komparatorami.

- Wyniki porównań z dostosowaniem wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby przy stosowaniu terapii cilta-cel w porównaniu ze wszystkimi komparatorami tj. schematem EloPd, IsaPd, DVd, Kd i Pd. Zastosowanie cilta-cel wiązało się z redukcją ryzyka progresji choroby o około 62%–80% względem komparatorów.
- W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że terapia cilta-cel w porównaniu ze schematami EloPd, IsaPd, DVd, Kd i Pd przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu wynoszącej od 52% (porównanie z EloPd) do 69% (porównanie z Pd).
- Wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem wykazały, iż terapia cilta-cel w stosunku do leczenia EloPd i IsaPd przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym co najmniej całkowitej oraz co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie. Terapia cilta-cel w stosunku do leczenia Pd przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy na uzyskanie ogólnej odpowiedzi na leczenie i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie. Natomiast porównanie wyników cilta-cel ze schematami DVd i Kd wykazało istotne statystycznie zwiększenie szansy co najmniej całkowitej odpowiedzi i co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na terapię cilta-cel.

Terapia cilta-cel spośród analizowanych schematów zapewniała największą poprawę jakości życia w zakresie globalnego stanu zdrowia (EORTC QLQ-C30) względem wartości wyjściowej. Schematy IsaPd i DVd również poprawiały globalny stan zdrowia, natomiast według autorów publikacji dotyczącej PVd, Kd i Pd schematy te utrzymywały go na stabilnym poziomie.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki badania CARTITUDE-4 dla porównania CILTA vs PVd/DPd

W badaniu CARTITUDE-4 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią cilta-cel i PVd/DPd odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia i 3–4. stopnia (TEAE; ang. *treatment-emergent adverse events*), TEAE 3–4. stopnia, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related Adverse Events*) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *Serious adverse events*), w tym 3–4 stopnia.

W badaniu wykazano, że stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z PVd/DPd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) takich jak zaburzenia układu nerwowego, zespół uwalniania cytokin, porażenie nerwu twarzowego, biegunka oraz zaburzenia układu immunologicznego. Należy jednak podkreślić, że wspomniane zdarzenia odnotowano jedynie u kilku procent pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel.

W grupie pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel u 76% chorych odnotowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (CRS; ang. *Cytokine Release Syndrome*), typowego dla tego rodzaju leczenia. W przeważającej większości przypadków nasilenie było łagodne, natomiast CRS w stopniu ≥ 3 stwierdzono jedynie u 1% pacjentów.

U odpowiednio 20% i 5% pacjentów leczonych terapią cilta-cel odnotowano występowanie innych zdarzeń niepożądanych specyficznych dla terapii CAR-T (TEAE), tj. neurotoksyczności oraz zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS; ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), wraz z objawami towarzyszącymi. Podobnie jak w przypadku CRS, neurotoksyczność oraz ICANS występowały głównie w łagodnym stopniu; zdarzenia o nasileniu ≥ 3 stwierdzono odpowiednio u 3% i $< 1\%$ pacjentów.

Badanie CARTITUDE-4 i KarMMa-3 - porównanie cilta-cel z ide-cel

U zbliżonego odsetka pacjentów z grup cilta-cel oraz ide-cel występowały TEAE; w tym TEAE 3–4. stopnia, SAE oraz TRAE.

W przypadku obu terapii CAR-T najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu 3–4 stopnia były zdarzenia hematologiczne. U pacjentów leczonych schematem cilta-cel w porównaniu z ide-cel znacznie rzadziej raportowano niedokrwistość i limfopenię, natomiast częściej występowała neutropenia. Pozostałe zdarzenia o nasileniu 3–4 stopnia pojawiały się u podobnego odsetka pacjentów leczonych cilta-cel oraz ide-cel.

Typowe dla terapii CAR-T przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *Cytokine release syndrome*), zarówno niezależnie od stopnia nasilenia, jak i w stopniu 3–4, występowały u mniejszego odsetka pacjentów leczonych schematem cilta-cel w porównaniu z ide-cel. Neurotoksyczność oraz przypadki zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS ang. *Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome*) o nasileniu 3–4 stopnia odnotowano odpowiednio u 3% i $< 1\%$ pacjentów leczonych cilta-cel, natomiast w grupie ide-cel łączna częstość neurotoksyczności i ICANS wyniosła 3%.

Porównanie cilta-cel ze schematami komparatorów

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u wszystkich pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel. W przypadku komparatorów TEAE, niezależnie od stopnia nasilenia, wystąpiło u 93%–100% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) stwierdzono u 44% pacjentów leczonych terapią cilta-cel, natomiast odsetek pacjentów z SAE w grupach komparatorów w zależności od badania wynosił od 37% do 77%.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 3.–4. stopnia (TEAE) w grupie pacjentów leczonych terapią cilta-cel były zaburzenia hematologiczne, w tym neutropenia (90%), trombocytopenia (41%), niedokrwistość (36%) oraz limfopenia (21%). W grupach komparatorów zdarzenia hematologiczne o nasileniu ≥ 3 . stopnia występowały najczęściej u kilkudziesięciu procent pacjentów, maksymalnie u nieco ponad połowy badanych. U pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel obserwowano również typowe dla terapii CAR-T przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczności oraz ICANS, które nie występowały w żadnej z grup komparatorów. Należy podkreślić, że zarówno CRS, neurotoksyczność, jak i zdarzenia hematologiczne są znanymi i charakterystycznymi dla terapii CAR-T TEAE.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką analizy kosztów-użyteczności w 40-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywności.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano 7 terapii będących komparatorami dla CILTA:

- refundowane od 2. linii DVd, Kd, PVd, PCd, Pd;
- refundowane od 3. linii EloPd, IsaPd.

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy stosowanie CILTA w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- CLITA vs PVd: [redacted] w wariancie z RSS i 288 170 zł/QALY w wariancie bez RSS;
- CLITA vs Kd: [redacted] w wariancie z RSS i 273 747 zł/QALY w wariancie bez RSS;
- CLITA vs DVd: [redacted] w wariancie z RSS i 284 357 zł/QALY w wariancie bez RSS;
- CLITA vs IsaPd: [redacted] w wariancie z RSS i 240 156 zł/QALY w wariancie bez RSS;
- CLITA vs PCd: [redacted] w wariancie z RSS i 310 377 zł/QALY w wariancie bez RSS;

- CLITA vs Pd: ██████████ w wariantcie z RSS i 289 368 zł/QALY w wariantcie bez RSS;
- CLITA vs EloPd: ██████████ w wariantcie z RSS i 255 788 zł/QALY w wariantcie bez RSS.

W związku z przedstawionym w ramach AKL wnioskodawcy badaniem CARTITUDE-4, w którym wykazano przewagę CILTA względem schematu PVd/DPd w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy badania, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Dodatkowo w ramach analizy uzupełniającej wnioskodawca przeprowadził porównanie z inną terapią CAR-T tj. idekabtagenem wikleucelu (Abecma, IDE), która aktualnie nie jest refundowana przy czym była ona przedmiotem oceny AOTMiT w lipcu 2025 r. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CILTA w miejsce IDE jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł ██████████ i jest to wartość ██████████ przyjętego progu opłacalności. ██████████

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy w przypadku wprowadzenia finansowania leku cilta-cel we wnioskowanym wskazaniu ██████████ wydatki płatnika publicznego wyniosą w wariantcie z RSS ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku. Z kolei w wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 87,84 mln zł i 158,00 mln zł odpowiednio w 1. i 2. roku.

Wielkość populacji docelowej pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po jej objęciu refundacją według analizy wnioskodawcy wyniesie ██████████ w 1 roku oraz ██████████ w 2. roku refundacji. W opinii ekspertów klinicznych Agencji, Prof. Dominika Dytfelda populacja docelowa wyniesie potencjalnie 200-250 chorych, a według Prof. Lidii Usnarskiej-Zubkiewicz będzie to około 40 osób w pierwszym roku oraz 80-100 osób rocznie w kolejnych latach refundacji. Z kolei według opinii Prof. Jan Walewski będzie to około 1 200 osób (0,4 x 3 000). Należy zauważyć, że potencjalna wielkość populacji docelowej wskazana przez ekspertów klinicznych Agencji cechuje się dużą rozpiętością, co wskazuje na znaczną niepewność w tym obszarze.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Według opinii Prof. dr hab. n. med. Dominika Dytfelda, w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia w programie *warto jest zdefiniować oporność na lenalidomid czyli: progresja w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii lenalidomidem. Dotyczy to także dawki podtrzymującej (10/15 mg w terapii ciągłej)*. W odniesieniu do szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia: *cytopenie wynikające z nacieczenia szpiku nie powinny automatycznie dyskwalifikować pacjenta*. W odniesieniu do badań przy kwalifikacji należy dopuścić opcjonalnie stosowanie PET (komentarz Analityka: PET- pozytonowa tomografia emisyjna, ang. Positron Emission Tomography).

Pozostali eksperci, którzy przekazali swoje opinie do AOTMiT nie zgłosili uwag do zapisów projektu programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje: 2 pozytywne HAS 2025, IQWIG 2025 oraz 1 pozytywną warunkową CDA-AMC 2024 (ocena kanadyjska obejmuje szersze wskazanie niż będące przedmiotem niniejszej oceny, a jako warunek wskazano m.in. obniżenie kosztu terapii.), a także 1 ocenę wstrzymaną NICE 2023 (w dokumencie wskazano na brak możliwości wydania rekomendacji ze względu na brak dokumentacji dowodowej otrzymanej od producenta leku).

Uwagi dodatkowe

Wcześniejsze oceny w Agencji

Produkt leczniczy Carvykti (cyltakabtagen autoleucel) był przedmiotem oceny Agencji w ramach prac nad wykazem technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w 2023 roku, przy czym ocena dotyczyła innego niż wnioskowane wskazanie tj. leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia (przedmiot niniejszej oceny dotyczy leczenia pacjentów, którzy stosowali uprzednio jedną albo dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu, a w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby oraz wystąpiła oporność na leczenie lenalidomidem).

Źródło: BIP AOTMiT Raport Carvykti 2023.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Carvykti, ciltacabtagene autoleucel, dyspersja do infuzji, $3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ komórek, 1 worek, GTIN: 05413868121568
Kod ATC	L01XL05
Droga podania	infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	CARVYKTI to ukierunkowana na BCMA, genetycznie zmodyfikowana autologiczna immunoterapia limfocytami T, która polega na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), który identyfikuje i eliminuje komórki wykazujące ekspresję BCMA. BCMA ulega ekspresji przede wszystkim na powierzchni komórek linii B szpiczaka mnogiego, a także komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Białko CAR w produkcie CARVYKTI zawiera dwie pojedyncze domeny przeciwciał ukierunkowanych na BCMA, zaprojektowane tak, aby zapewnić wysoką reaktywność przeciwko ludzkiej BCMA, domenę ko-stymulacyjną 4-1BB i cytoplazmatyczną domenę sygnalizacji CD3-zeta (CD3ζ). Po związaniu się z komórkami wykazującymi ekspresję BCMA, CAR promuje aktywację limfocytów T, ekspansję i eliminację komórek docelowych.
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	<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego; 2) wiek 18 lat i powyżej; 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; 4) stosowano uprzednio jedną albo dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu; 5) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 6) oporność na leczenie lenalidomidem; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby); 9) 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 ciltakabtagenu autoleucelu. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie ciltakabtagenu autoleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na standardowe dopuszczenie do obrotu: 25.05.2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Carvykti jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia i są oporni na leczenie lenalidomidem.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Carvykti, Program lekowy B.54

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (<https://pthit.pl/>)
- International Myeloma Working Group (<https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group>)
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>)
- European Hematology Association (EHA) (<https://ehaweb.org/>)
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.10.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 25.02.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono wytyczne polskie PGSz 2025, amerykańskie NCCN 2025, europejskie EHA 2025 oraz międzynarodowe MWG 2024. Wytyczne MWG 2024 ograniczają się wyłącznie do terapii CAR-T stąd odstąpiono od ich przedstawiania w ramach niniejszej AWA.

Polskie wytyczne PGSz 2025 wskazują, że w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowy, u których wystąpił nawrót i są oporni na lenalidomid najskuteczniejszą terapią jest cilta-cel. Ponadto wytyczne NCCN 2025 oraz EHA 2025 również rekomendują zastosowanie cilta-cel w ocenianej populacji pacjentów.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej (pogrubiono terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2025 (Polska)	<p><u>Do preferowanych opcji terapii chorych opornych na lenalidomid należą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon (PVd) – wg autorów wytycznych rekomendacja „bardzo silna” - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon (DVd) – wg autorów wytycznych rekomendacja „nieco mniejsza” - karfilzomib/ deksametazon (Kd) <p><u>Terapie trójlekowe</u> złożone z przeciwciała anti-CD38 (izatuksymab lub daratumumab) oraz terapii Kd: IsaKd i DKd wykazują wyższą skuteczność niż wymienione terapie: PVd, DVd oraz Kd i są terapiami rekomendowanymi jako <u>pierwszy wybór</u> dla chorych leczonych w sytuacji oporności na lenalidomid.</p> <p>Najskuteczniejszą terapią jest cilta-cel (ciltacabtagene autoleu cel), której skuteczność potwierdzono w badaniu CARTITUDE-4, została zarejestrowana już od drugiej linii leczenia u chorych na szpiczaka plazmocytoowego opornych na lenalidomid. W badaniu tym mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu cilta-cel w porównaniu do 11,8 miesiąca w ramieniu standardowej terapii (HR=0,26), co czyni tę terapię – podobnie jak DKd czy IsaKd – <u>jedną z preferowanych opcji u pacjentów opornych na lenalidomid.</u></p> <p>Do obiecujących terapii, stanowiących alternatywę dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz daratumumab są schematy: belantamab/ bortezomib/ deksametazon (BelaVd) oraz belantamab/ pomalidomid/ deksametazon (BelaPd).</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</p>
NCCN 2025 (USA)	<p>Terapie preferowane dla pacjentów po 1-3 liniach leczenia MM z niepowodzeniem/ opornością na leczenie</p> <p><u>Leczenie preferowane u pacjentów opornych na lenalidomid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon (DVd) – kategoria 1 - daratumumab/ karfilzomib/ deksametazon (DKd) – kategoria 1 - izatuksymab/ karfilzomib/ deksametazon (IsaKd) – kategoria 1 - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon (PVd) – kategoria 1 - karfilzomib/ pomalidomid/ deksametazon (KPd) – kategoria 2A <p><u>Leczenie preferowane po 1 wcześniejszej terapii zawierającej lenalidomid oraz PI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - daratumumab/ pomalidomid/ deksametazon (DPd) – kategoria 1 <p><u>Leczenie preferowane po 2 wcześniejszych terapiach zawierających lenalidomid oraz PI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon (IsaPd) – kategoria 1 - elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon (EloPd) – kategoria 2A <p>Terapie CAR-T - po pierwszej linii leczenia zawierającej IMiD oraz PI oraz oporność na lenalidomid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cilta-cel – kategoria 1

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Siła rekomendacji:</p> <p>kategoria 1 – w oparciu o wysokiej jakości dowody naukowe (co najmniej 1 RCT, trzeciej fazy lub metaanaliza wysokiej jakości)</p> <p>kategoria 2A - w oparciu o dowody o niższym poziomie wiarygodności)</p>
EHA 2025 (europejskie)	<p>- Pacjenci z chorobą oporną na lenalidomid pierwszego rzutu, którzy kwalifikują się do leczenia komórkami CAR-T i nie otrzymali przeciwciał anti-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na te przeciwciała, powinni – jeśli dostępny – otrzymać cilta-cel [I, A].</p> <p>- Inne opcje dla pacjentów z chorobą oporną na lenalidomid obejmują: DKd, IsaKd, BelaPd, BelaVd, DPd oraz SelVd [I, A]. Kombinacje przeciwciał anti-CD38 z Kd lub BelaPd zapewniają najlepsze wyniki u chorych z MM opornym na lenalidomid i są preferowane. Schematy PVd lub DVd można stosować, jeśli BelaPd lub BelaVd są niedostępne [konsensus panelu; I, A].</p> <p>- Pacjenci, u których choroba jest oporna zarówno na lenalidomid, jak i bortezomib, a którzy nie otrzymali leczenia przeciwciałami anti-CD38 lub mają na nie wrażliwą chorobę, powinni otrzymać cilta-cel, BelaPd, DKd albo IsaKd [I, A], ewentualnie DPd [II, B].</p> <p>- U pacjentów z chorobą oporną zarówno na lenalidomid, jak i daratumumab preferowane są opcje cilta-cel oraz BelaPd [I, A], ponieważ to jedyne schematy ocenione u chorych wcześniej leczonych obiema tymi terapiami we wczesnej fazie nawrotu. W tej sytuacji można rozważyć SelVd [II, C], BelaVd [V, C] oraz Kd [V, C] (tylko u pacjentów wrażliwych na bortezomib), jeśli inne opcje są niedostępne. Należy jednak podkreślić, że dowody na poparcie tych zaleceń są ograniczone lub ich brak, gdyż niemal żaden pacjent z chorobą oporną na daratumumab nie uczestniczył w badaniach rejestracyjnych tych schematów.</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>I,A - silne zalecenie, poparte bardzo mocnymi dowodami naukowymi</p> <p>II,B – dobre zalecenie, poparte mniej jednoznacznymi dowodami naukowymi</p> <p>II,C – przeciętne zalecenie, oparte na opinii ekspertów</p> <p>V,C – słabe zalecenie, oparte na opinii ekspertów</p>

*Objaśnienia skrótów: PI - inhibitory proteasomów (ang. proteasome inhibitors), IMiD - leki immunomodulujące (ang. immunomodulatory drugs), MM - szpiczak plazmocytowy (ang. multiple myeloma), C – cyklofosfamid, D – daratumumab, d – deksametazon, l – iksazomib, K – karfilzomib, P - pomalidomid, R - lenalidomid, V – bortezomib, T – talidomid, Bela – belantamab mafodotynu, Elo – elotuzumab; Isa – izatuksymab, Sel – selineksor, Tec – teklistamab, Elra – elranatamab, Tal – talkwetamab.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
<ul style="list-style-type: none"> ▪ elotuzumab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat EloPd), ▪ izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat IsaPd), ▪ pomalidomid stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd), ▪ daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd), ▪ karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd), ▪ pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd), ▪ pomalidomid w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat PCd). 	Tak	Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej, leczenie MM powinno być indywidualnie dostosowane do stanu pacjenta, z uwzględnieniem rodzaju wcześniej zastosowanej terapii. U pacjentów leczonych w 2. i 3. linii, którzy wykazują oporność na lenalidomid, zaleca się schematy niezawierające tego leku. W pierwszej kolejności rekomendowane są DKd, IsaKd, EloPd, IsaPd, DVd, DPd, PVd, IsaKd oraz schematy z belantamabem (BelaVd, BelaPd), a alternatywnie Kd, Pd i PCd. Wytyczne wskazują również na wysoką skuteczność terapii CAR-T, szczególnie cilta-cel, a także idekabtagen wikleucel. Schematy z lenalidomidem nie są wymieniane dla tej grupy pacjentów, ponieważ wcześniej przeszli nieskuteczną terapię z tym lekiem immunomodulującym.	W opinii analityków wybór komparatorów jest zasadny.

Wnioskodawca opracował dobór komparatorów dla populacji dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*), u których stosowano uprzednio jedną lub dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu, oraz u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia oraz oporność na terapię lenalidomidem.

W opinii Analityków Agencji, komparatorem dla CAR-T ciltacabtagene autoleucel są:

- schematy dostępne w ramach PL B.54 tj.: EloPd, IsaPd, DVd, Kd.
- schematy dostępne w ramach katalogu chemioterapii: PVd, Pd, PCd.

Powyższe komparatory są zgodne z zaleceniami wytycznych klinicznych oraz są finansowane ze środków publicznych.

Refundacją nie są objęte schematy wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, takie jak IsaKd, DPd, DKd oraz schematy zawierające belantamab, a także inna zarejestrowana w leczeniu MM terapia CAR-T tj. idekabtagen wikleucelu, w związku z czym terapie te nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji. Komparatorem nie są także refundowane w ramach PL B.54 schematy DRd, IRd i KRd, ponieważ zawierają lenalidomid, na który pacjenci z populacji docelowej są oporni, a także przeciwciała bispecyficzne ze względu na ich refundację od 4. linii leczenia.

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia przedstawił dodatkową analizę kliniczną oraz analizę ekonomiczną dla porównania ciltakabtagenu autoleucelu (Carvykti) z idekabtagenem wikleucelu (Abecma) stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytoowego. Powyższe wynika z faktu, iż lek Abecma był w lipcu 2025 roku przedmiotem oceny AOTMiT w populacji obejmującej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych co najmniej 2 wcześniejszymi liniami leczenia. Niniejsza ocena Carvykti obejmuje z kolei populację pacjentów leczonych uprzednio jedną lub dwoma wcześniejszymi liniami leczenia MM. W związku z powyższym terapia IDE pomimo braku refundacji ze środków publicznych stanowi potencjalny komparator dla CILTA, ze względu na częściową zgodność populacji docelowych obu terapii – tj. w odniesieniu do populacji pacjentów w 3. linii leczenia opornego lub nawrotowego MM.

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

Według wnioskodawcy celem analizy klinicznej dla leku Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) stosowanego u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM), którzy wcześniej otrzymali jedną lub dwie linie leczenia – w tym lek immunomodulujący oraz inhibitor proteasomu – i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia, a także oporność na terapię lenalidomidem jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Carvykti z technologiami opcjonalnymi.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio jedną lub dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu, oraz u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia, a także oporność na leczenie lenalidomidem, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.	Pacjenci z nowozdiagnozowanym, nieleczonym systemowo szpiczakiem plazmocytowym.	brak
Interwencja	Ciltakabtagen autoleucel (Carvykti, CILTA).	brak	brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • schemat EloPd • schemat IsaPd • schemat PVd • schemat DVd • schemat Kd • schemat Pd • schemat PCd 	brak	brak
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • progresja choroby • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania • minimalna choroba resztkowa • bezpieczeństwo terapii • jakość życia pacjentów 	brak	brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną • badania obserwacyjne • przeglądy systematyczne • porównania pośrednie 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne bez randomizacji (badania jednoramienne i bez grupy kontrolnej) • opisy pojedynczych przypadków • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi 	brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych. 	brak

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono także odrębne przeszukania ukierunkowane na identyfikację badań dla komparatorów umożliwiających ich porównanie z interwencją, a kryteria selekcji badań przedstawiono w rozdz. 2.2 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie CILTA z potencjalnym komparatorem idekabtagenem wikleucelu (Abecma, IDE), a kryteria selekcji badań przedstawiono w rozdz. 2.1.2 Analizy dodatkowej wnioskodawcy.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego cilta-cel włączono 1 pierwotne badanie otwarte, III fazy z randomizacją - CARTITUDE-4 (*San-Miguel J. Mateos M.-V.*), porównujące cilta-cel z jednym ze schematów wybranych przez lekarza spośród schematów PVd oraz DPd.

Odnaleziono także 1 przegląd systematyczny, w którym opisano populację chorych stosujących cilta-cel jednocześnie opornych na lenalidomid.

Podczas przeglądu wnioskodawcy nie odnaleziono badań efektywności praktycznej (RWE).

W związku z brakiem badań, które bezpośrednio porównują cilta-cel z pozostałymi komparatorami (DVd, Kd, EloPd, IsaPd, Pd, PCd), w toku przeszukania systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno porównanie pośrednie pomiędzy CILTA i komparatorami DVd, Kd i Pd oraz jedno porównanie pośrednie CILTA z EloPd i IsaPd.

Ze względu na brak bezpośrednich porównań ze schematem PCd, w analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że skuteczność PCd jest zbliżona do skuteczności Pd.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23 oraz 24.10.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli następujące badania, które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (wnioskodawca przedstawił ich analizę w ramach uzupełnień dotyczących wymagań minimalnych):

- Leleu 2025 - abstrakt konferencyjny zawierający wyniki dla mediany okresu obserwacji badania CARTITUDE-4 wynoszącej 33,6 miesiąca (wyniki te zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy).
- Weisel 2025 - abstrakt konferencyjny zawierający dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia pacjentów dla najdłuższej mediany okresu obserwacji badania CARTITUDE-4, która wynosiła 33,6 miesiąca (wyniki spójne z AKL wnioskodawcy).
- Sidana 2025a - abstrakt konferencyjny przedstawiający predefiniowane analizy warstwowe badania CARTITUDE-4, uwzględniające podgrupy wyodrębnione ze względu na liczbę wcześniej stosowanych linii leczenia (wyniki spójne z AKL wnioskodawcy).
- Touzeau 2025 - opublikowane w postaci pełnotekstowej porównanie pośrednie metodą IPTW (ang. *Inverse Probability of Treatment Weighting*) pomiędzy CILTA i terapią standardową, dla której wyniki pochodziły z amerykańskiej bazy FLATIRON - porównanie to wykazało znamiennej statystycznie przewagę CILTA nad standardem leczenia w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do następnego leczenia.
- Sidana 2025b - opublikowana w postaci posteru konferencyjnego analiza Q-TWiST (ang. *Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*) oparta na danych z badania CARTITUDE-4 (wyniki spójne z AKL wnioskodawcy).
- Oriol 2025 - publikacja w formie abstraktu konferencyjnego przedstawiająca dodatkowe wyniki odnośnie minimalnej choroby resztkowej MRD (wyniki spójne z AKL wnioskodawcy).

Spis badań włączonych do analizy klinicznej wnioskowany znajduje się w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>CARTITUDE-4 San-Miguel J. Mateos M.-V. (doniesienie konferencyjne) ChPL Carvykti</p> <p><u>Sponsor:</u> Janssen and Legend Biotech</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy. Stratyfikacja na podstawie wyboru standardowej terapii (DPd vs PVd), stopnia zaawansowania choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz liczby poprzednich terapii (1 vs 2 lub 3).</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> Superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> - IA1: mediana okresu obserwacji: 15,9 miesięcy -IA2: mediana okresu obserwacji: 33,6 miesięcy</p>	<p><u>Interwencja:</u> Jednorazowa infuzja cilta-cel w dawce docelowej 0,75x10⁶ CAR-T na kilogram masy ciała, 5–7 dni od rozpoczęcia limfodeplecji (300 mg cyklofosfamidu i 30 mg fludarabiny na m² powierzchni ciała codziennie przez 3 dni)</p> <p><u>Komparator:</u> DPd lub PVd – wybór lekarza</p> <p>- DPd – 28-dniowe cykle: daratumumab 1800 mg s.c. w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2), w dniach 1 i 15 (cykle 3–6) i w 1 dniu (≥7 cyklu); pomalidomid 4 mg p.o. w dniu 1 i 21 każdego cyklu; deksametazon 40 mg p.o. lub i.v. w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu; - PVd – 21-dniowe cykle: pomalidomid 4 mg p.o. w dniach 1–14 w każdym cyklu; bortezomib 1,3 mg/m² s.c. w dniach 1, 4, 8, 11 w cyklach 1–8 i w dniach 1 i 8 ≥9 cyklu; deksametazon 20 mg p.o. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 (cykle 1–8) i w dniach 1, 2, 8, 9 (≥9 cyklu).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat - udokumentowana diagnoza MM - 1–3 linie uprzedniej terapii, w tym IP i IMiD, co najmniej 1 pełny cykl w każdej linii leczenia - udokumentowana progresja choroby według IMWG w ciągu trwania leczenia lub 6 miesięcy po zakończeniu terapii - u pacjentów z tylko 1 linią uprzedniej terapii: progresja choroby w ciągu 36 mies. od przeszczepu komórek macierzystych lub 42 mies. od rozpoczęcia innej terapii; - oporność na lenalidomid według wytycznych IMWG - ECOG ≤1 - odpowiednie parametry laboratoryjne: morfologia i czynność wątroby - w przypadku kobiet 2 negatywne testy ciążowe, jeden 10–14 dni przed randomizacją, drugi 24 godziny przed rozpoczęciem podawania PVd/DPd - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym abstynencja seksualna lub zgoda na użycie 2 skutecznych metod antykoncepcji - w przypadku mężczyzn abstynencja seksualna lub zgoda na stosowanie barierowej metody antykoncepcji.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> - CILTA: 208 (w tym 176 pacjentów, którzy otrzymali CILTA) - PVd/DPd: 2011 (w tym 28 pacjentów, którzy otrzymali PVd i 183 pacjentów, którzy otrzymali DPd)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - przeżycie całkowite (OS), - odpowiedź na leczenie (ORR, CR), - minimalna choroba resztkowa (MRD), - bezpieczeństwo, - jakość życia, - parametry farmakokinetyczne</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksie C AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w aneksie C AKL wnioskodawcy

4.1.1.2. Ocena badań

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono kwerendy odnoszące się bezpośrednio do interwencji, z zastosowaniem dodatkowego filtra – zawężenie pod względem daty rejestracji wnioskowanej technologii) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych). Przeszukano również prawidłowy zakres źródeł danych.

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania CARTITUDE-4 oraz badań pośrednich przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu oceniono z wykorzystaniem narzędzia RoB2. Ogólne ryzyko wystąpienia błędu w badaniu CARTITUDE-4 zostało ocenione jako niskie.

Szczegółowa ocena błędu systematycznego badania CARTITUDE-4 oraz badań pośrednich została przedstawiona w aneksie C AKL wnioskodawcy.

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II (aneks D AKL wnioskodawcy).

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej (na podstawie rozdziału 9 AKL wnioskodawcy)

- „Brak porównania bezpośredniego CILTA z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, ze wszystkimi tego konsekwencjami. Niemniej jednak poza zestawieniami jakościowymi w analizie przedstawiono wyniki 5 porównań pośrednich z dostosowaniem, w ramach których skorygowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych badaniach, a wyniki porównań są spójne i świadczą o wysokim poziomie efektu terapeutycznego CILTA”.
- „Populacja badania CARTITUDE-4 obejmuje pacjentów leczonych w 2–4. linii leczenia, a więc populację szerszą niż docelowa obejmująca pacjentów leczonych w 2 i 3. linii. Warto jednak zaznaczyć, że pacjenci leczeni w 2 i 3. linii badania CARTITUDE-4 stanowili większość tj. 73% wszystkich pacjentów. Ponadto przeprowadzone analizy warstwowe dla OS i PFS wykazały brak interakcji pomiędzy grupami pacjentów leczonymi w poszczególnych liniach leczenia (p dla interakcji $>0,05$), co w efekcie wskazuje na wysoką skuteczność CILTA względem PVd/DPd w całej populacji badania CARTITUDE-4, w tym u chorych objętych wnioskiem refundacyjnym”.
- „Dotychczas nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej CILTA we wnioskowanej populacji, spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszej analizy. Warto jednak zaznaczyć, że terapia CILTA uzyskała aktualną rejestrację EMA, relatywnie niedawno tj. w kwietniu 2024 roku”.
- „W badaniu CARTITUDE-4 wcześniejsze leczenie przeciwciałem antyCD38 stosowało 26% pacjentów, w tym 25% stosowało daratumumab. Ze względu na refundację w Polsce schematów z daratumumabem (DRd, DVTd, DVd) populacja pacjentów w Polsce także obejmie chorych uprzednio eksponowanych i nieeksponowanych na ten rodzaj terapii. Przeprowadzone analizy warstwowe dla OS i PFS wykazały brak interakcji pomiędzy grupami pacjentów leczonymi z wcześniejszą ekspozycją na daratumumab i z brakiem ekspozycji na daratumumab (p dla interakcji $>0,05$), co oznacza, że obserwowana przewaga CILTA nad komparatorami dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk”.
- „W grupie kontrolnej badania dla CILTA (CARTITUDE-4) pacjenci stosowali zgodnie z decyzją lekarza schemat PVd (13%) i nier refundowany obecnie w Polsce schemat DPd (87%). Niemniej analiza warstwowa wykazała brak statystycznie istotnej interakcji pomiędzy podgrupami pacjentów otrzymujących poszczególne schematy leczenia w grupie kontrolnej (p dla interakcji $>0,05$). Oznacza to, że obserwowane różnice pomiędzy CILTA i PVd/DPd są niezależne od rodzaju leczenia zastosowanego w grupie kontrolnej, a wnioskowanie na podstawie tego porównania jest zasadne i wiarygodne. Opublikowane porównanie pośrednie schematu PVd i DPd wskazuje na zbliżony efekt terapeutyczny obu schematów – nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między tymi terapiami. Dodatkowo, w ramach uzupełnienia analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla porównania CILTA z podgrupą chorych leczoną PVd. Niemniej ze względu na niską liczebność leczonych PVd wyniki te mają charakter poglądowy i należy je traktować z ostrożnością”.

Ograniczenia analizy klinicznej według analityków Agencji:

- W odniesieniu do schematu PCd w APD wnioskodawcy założono na podstawie wstępnej analizy skuteczności (rozdz. 6 APD wnioskodawcy), że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie pacjentów leczonych schematem Pd odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych schematem PCd. Należy zauważyć, że zarówno w badaniu Baz 2016 jak i Song 2023 wyniki dotyczące przeżycia całkowitego

były korzystniejsze w ramieniu PCd w porównaniu do ramienia Pd, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Również wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby są korzystniejsze w ramieniu PCd w porównaniu do ramienia Pd, przy czym w badaniu Baz 2016 różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie ($p=0,106$), natomiast w badaniu Song 2023 uzyskana różnica pomiędzy PCd i Pd była istotna statystycznie i wyniosła $HR = 0,43$ [95% CI: 0,27; 0,69], $p < 0,001$. Według autorów badania Baz 2016 toksyczność miała głównie charakter hematologiczny, ale nie była statystycznie wyższa w grupie PCd względem grupy Pd, a według autorów badania Song 2023 częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu badanych grupach. Mając na uwadze powyższe, przyjęcie przez autorów analizy klinicznej założenia o równoważności terapeutycznej schematów PCd i Pd należy traktować z ostrożnością.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Porównanie bezpośrednie

W analizie statystycznej sprawdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania badanej interwencji oraz wybranych komparatorów. Analiza dotyczyła obliczeń zmiennych względnych (RR) i bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT lub NNH były prezentowane, gdy różnica między grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD gdy różnica między grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych, które były zależne od czasu przedstawiono jako hazardy względne (HR, hazard ratio).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych przedstawiono w postaci średniej przedziału ufności (95%CI) i różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*).

Wyniki analizy statystycznej zaprezentowano jako wartość p . Przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$) jako akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej. Wyniki we wszystkich przypadkach przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Porównanie pośrednie

Porównania cilta-cel z EloPd oraz cilta-cel z IsaPd przeprowadzono metodą MAIC zgodnie z wytycznymi NICE. Wyniki dotyczące PFS, OS i ORR (w tym $\geq CR$ i $\geq VGPR$) przedstawiono w ramach tego porównania pośredniego. Szczegółowy opis zastosowanej metodyki znajduje się w publikacji źródłowej (Puig 2023).

Porównanie pośrednie cilta-cel vs DVd, Kd i Pd zostało wykonane metodą IPTW (IPTW-ATT; ang. *average treatment effect in the treated population*). W analizie zastosowano podejście, w którym pacjentom z badania klinicznego dotyczącego cilta-cel (badanie CARTITUDE-4) przypisywano wagę równą 1. Pacjentom leczonym komparatorami cilta-cel, w celu upodobnienia ich do grupy badanej, przypisywano wagę $p/(1-p)$, gdzie p oznaczało wskaźnik prawdopodobieństwa (skłonności) włączenia pacjentów do badania klinicznego. Wyniki dotyczące PFS, OS oraz ORR (w tym $\geq CR$ i $\geq VGPR$) przedstawiono w ramach porównania pośredniego metodą MAIC. Szczegółowy opis metodyki porównania pośredniego z zastosowaniem IPTW znajduje się w publikacjach źródłowych (Mina 2024a, Mina 2024b).

Dla punktów końcowych, w przypadku których nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (tj. bezpieczeństwo terapii, minimalna choroba resztkowa, jakość życia pacjentów), przygotowano jakościowe porównanie terapii w formie tabelarycznego zestawienia wyników badań. Zestawienia opracowano dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a dodatkowo dla najdłuższego okresu obserwacji dostępnego w którymkolwiek ramieniu. W sytuacji braku porównywalnych okresów obserwacji zastosowano porównanie pośrednie dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji w każdym z analizowanych badań.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym dokumencie spośród punktów końcowych raportowanych w poszczególnych badaniach, przedstawiono punkty końcowe tożsame ze wskaźnikami opisanymi w projekcie programu lekowego B.54 do monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Wyniki badania CARTITUDE-4 dla porównania CILTA vs PVd/DPd

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Stosowanie terapii CAR-T cilta-cel w badaniu CARTITUDE-4 spowodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby o 71% w stosunku do leczenia PVd/DPd. Wynik jest istotny statystycznie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej niespełna 34 miesiące mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie stosującej cilta-cel nie została osiągnięta, natomiast w grupie przyjmującej PVd/DPd wyniosła ona 11,8 miesiąca.

W ciągu pierwszych 8 tygodni po randomizacji progresja choroby lub zgon wystąpiły u 22 pacjentów w grupie cilta-cel i u 8 pacjentów w grupie PVd/DPd. Wszystkie te zdarzenia miały miejsce przed podaniem cilta-cel, podczas gdy pacjenci w obu grupach otrzymywali tę samą terapię. W okresie terapii pomostowej pacjenci z grupy cilta-cel otrzymywali o około 14% niższe dawki pomalidomidu i bortezomibu niż pacjenci z grupy PVd/DPd, co według autorów badania mogło mieć wpływ na wynik.

Tabela 7. PFS dla porównania bezpośredniego cilta-cel vs PVd/DPd u pacjentów z opornym lub nawrotnym MM (Mateos 2024)

Mediana czasu obserwacji [miesiące]	N	Cilta-cel Mediana [95% CI]	N	PVd/DPd Mediana [95% CI]	Cilta-cel vs PVd/DPd	
					HR [95% CI]	Wartość p
33,6	208	NR [b.d.; b.d.]	211	11,8 m-cy [b.d.; b.d.]	0,29 [0,22; 0,39]	p<0,0001
15,9		NR [22,8; NR]*		11,8 m-cy [9,7; 13,8]	0,26 [0,18; 0,38]	p<0,001

*NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

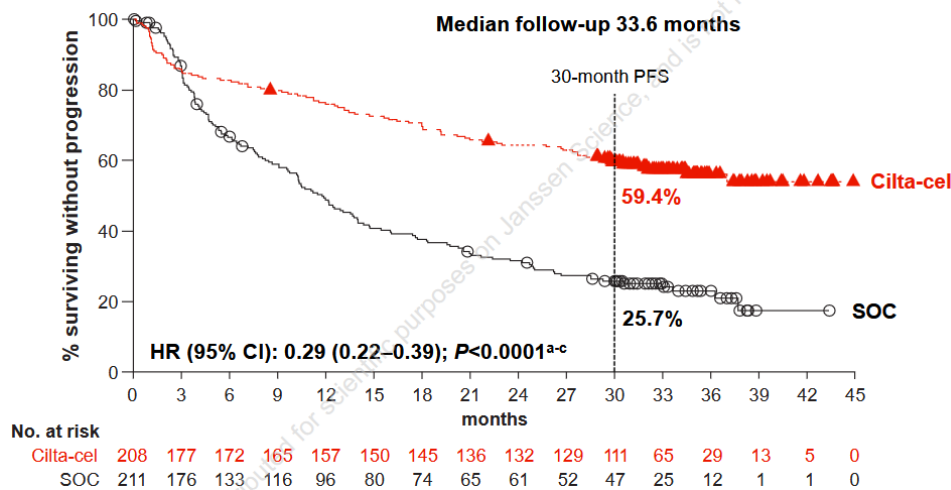


Tabela 8. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CARTITUDE-4 dla porównania bezpośredniego CILTA vs PVd/DPd – podgrupy wyodrębnione ze względu na liczbę wcześniej stosowanych linii leczenia

Podgrupa	CILTA		PVd/DPd		CILTA vs PVd/DPd		
	N	Mediana [5% CI]	N	Mediana [5% CI]	HR [95%CI] ^a	Wartość p dla interakcji ^a	
Populacja ITT	208	NR [bd; bd]	211	11,8 [bd; bd]	0,29 [0,22; 0,39]	nd	
Liczba linii wcześniejszej terapii	1	68	NR [27,8; NE]	68	17,4 mies. [11,1; 26,7]	0,40 [0,17; 0,66]	0,105
	2	83	NR [25,9; NE]	87	12,2 mies. [7,5; 14,0]	0,29 [0,15; 0,46]	
	3	57	NR [29,1; NE]	56	7,6 mies. [3,8; 10,7]	0,18 [0,08; 0,31]	

nd – nie dotyczy; NE – nie oszacowano (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Sidana 2025.

a) Wartości odczytane przez wnioskodawcę z wykresu za pomocą programu CurveSnap.

Przeżycie całkowite (OS)

Stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z PVd/DPD wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej niespełna 34 miesiące w grupie cilta-cel ryzyko zgonu było niższe o 45% w porównaniu z grupą PVd/DPD.

Tabela 9. OS dla porównania bezpośredniego cilta-cel vs PVd/DPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM (Mateos 2024, ChPL Carvykti, EMA Carvykti)

Mediana czasu obserwacji [miesiące]	N	Cilta-cel Mediana [95% CI]	N	PVd/DPD Mediana [95% CI]	Cilta-cel vs PVd/DPd	
					HR [95% CI]	Wartość p
33,6	208	NR [b.d.]	211	b.d.	0,55 [0,39; 0,79]	0,0009
28,7		NR [NR; NR]		NR [34,0; NR]	0,57 [0,40; 0,83]	b.d.
15,9		NR [NR; NR]		26,7 mies. [22,5; NR]	0,78 [0,50; 1,20]	0,26

Tabela 10. Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego pacjentów (OS) w badaniu CARTITUDE-4 dla porównania bezpośredniego CILTA vs PVd/DPd – podgrupy wyodrębnione ze względu na liczbę wcześniej stosowanych linii leczenia

Podgrupa	CILTA		PVd/DPd		CILTA vs PVd/DPd		
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI] ^a	Wartość p dla interakcji ^a	
Populacja ITT	208	NR [bd]	211	bd	0,55 [0,39; 0,79]	nd	
Liczba linii wcześniejszej terapii	1	68	NR [NE; NE]	68	NR [37,8; NE]	0,53 [0,26; 1,11]	0,858
	2	83	NR [NE; NE]	87	NR [NE; NE]	0,61 [0,36; 1,09]	
	3	57	NR [NE; NE]	56	34,0 mies. [19,9; NE]	0,48 [0,23; 0,90]	

nd – nie dotyczy; NE – nie oszacowano (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Sidana 2025 [31]. Mediana okresu obserwacji: 33,6 mies.

a) Wartości odczytane przez wnioskodawcę z wykresu za pomocą programu CurveSnap.

Odpowiedź na leczenie

Stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z terapią PVd/DPd, istotnie statystycznie zwiększyło prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej „rygorystycznej” odpowiedzi (sCR). Na terapię cilta-cel odpowiedziało 85% pacjentów, podczas gdy na terapię PVd/DPd – 67%. Całkowitą „rygorystyczną” odpowiedź uzyskało odpowiednio 69% pacjentów leczonych terapią cilta-cel i 18% chorych leczonych terapią PVd/DPd.

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego cilta-cel vs PVd/DPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Punkt końcowy	Cilta-cel	PVd/DPd	CILTA vs PVd/DPd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p ^{a,c}
Mediana okresu obserwacji: 33,6 miesięcy^d					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^b	176/208 (85%)	142/211 (67%)	1,26 [1,13; 1,40]	NNT = 6 [4; 11]	b.d.
Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (sCR)	144/208 (69%) ^e	39/211 (18%) ^e	3,75 [2,78; 5,04]	NNT = 2 [2; 3]	b.d.
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	16/208 (8%) ^e	12/211 (6%) ^e	1,35 [0,66; 2,79]	0,02 [-0,03; 0,07]	b.d.
Bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR)	9/208 (4%) ^e	47/211 (22%) ^e	0,19 [0,10; 0,39]	NNH = 5 [4; 8]	b.d.
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	7/208 (3%) ^e	44/211 (21%) ^e	0,16 [0,07; 0,35]	NNH = 5 [4; 8]	b.d.
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	160/208 (77%) ^e	51/211 (24%) ^e	3,18 [2,48; 4,09]	NNT = 2 [2; 3]	b.d.
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (≥VGPR; VGPR + CR + sCR)	169/208 (81%) ^e	98/211 (46%) ^e	1,75 [1,49; 2,05]	NNT = 3 [3; 4]	b.d.
Mediana okresu obserwacji: 15,9 miesięcy					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ²	176/208 (85%)	142/211 (67%)	1,26 [1,13; 1,40] OR = 3,0 [1,8; 5,0] ¹	NNT = 6 [4; 11]	<0,0001
Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (sCR)	121/208 (58%)	32/211 (15%)	3,84 [2,73; 5,39]	NNT = 3 [2; 3]	b.d.
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	31/208 (15%)	14/211 (7%)	2,25 [1,23; 4,10]	NNT = 13 [8; 43]	b.d.
Bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR)	17/208 (8%)	50/211 (24%)	0,34 [0,21; 0,58]	NNH = 6 [4; 11]	b.d.
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	7/208 (3%)	46/211 (22%)	0,15 [0,07; 0,33]	NNH = 5 [4; 8]	b.d.
Minimalna odpowiedź na leczenie (MR)	1/208 (<1%)	11/211 (5%)	0,09 [0,01; 0,71]	NNH = 21 [12; 62]	b.d.
Stabilizacja choroby (SDi)	13/208 (6%)	47/211 (22%)	0,28 [0,16; 0,50]	NNH = 6 [4; 10]	b.d.
Progresja choroby	17/208 (8%)	6/211 (3%)	2,87 [1,16; 7,15]	NNH = 18 [10; 101]	b.d.
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	152/208 (73%)	46/211 (22%)	3,35 [2,56; 4,38] OR = 10,3 [6,5; 16,4]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (≥VGPR; VGPR + CR + sCR)	169/208 (81%)	96/211 (45%)	1,79 [1,52; 2,10] OR = 5,9 [3,7; 9,4] ^a	NNT = 3 [3; 4]	<0,0001
Korzyść kliniczna (ORR + MR)	177/208 (85%)	153/211 (73%)	1,17 [1,06; 1,30] OR = 2,4 [1,4; 4,0] ^{a,c}	NNT = 8 [5; 21]	0,0010

a) Wartość podana przez autorów badania

b) Ogólna odpowiedź na leczenie określona jako co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie

c) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Carvykti

d) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2024

e) Obliczenia własne wnioskodawcy

Dla pacjentów z grupy cilta-cel uzyskano odsetek odpowiedzi na leczenie wynoszący 99% wśród pacjentów po infuzji, z czego 86% osiągnęło co najmniej całkowitą odpowiedź. Z kolei dla pacjentów z grupy PVd/DPd odpowiedź na leczenie uzyskało 67% pacjentów, a całkowitą odpowiedź 18%.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej około 34 miesiące, mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie stosującej cilta-cel nie została osiągnięta, a w grupie leczonej terapią PVd/DPd wyniosła niespełna 19 miesięcy.

Minimalna choroba resztkowa

Stosowanie cilta-cel w porównaniu do DPd/PVd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa otrzymania wyniku, który jest poniżej progu minimalnej choroby resztkowej na poziomie 10⁻⁵ oraz 10⁻⁶ w populacji ITT.

Wykazano także istotną statystycznie przewagę terapii cilta-cel nad DPd/PVd w zakresie negatywizacji choroby resztkowej (MRD) w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena tego punktu końcowego. Uzyskane wyniki poniżej progu minimalnej choroby resztkowej wiążą się z poprawą wyników leczenia pacjentów.

Tabela 12. Udział pacjentów z opornym lub nawrotowym MM uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10⁻⁵ oraz 10⁻⁶

Rodzaj MRD	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	Cilta-cel	PVd/DPd	Cilta-cel vs. PVd/DPd		
		n/N (%)	n/N (%)	OR/RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p ¹
Populacja ITT						
MRD na poziomie 10 ⁻⁵	33,6 ²	129/208 (62%) ⁴	39/211 (18%) ⁴	7,6 [b.d.] ¹ RR = 3,36 [2,48; 4,54]	3 [2; 3]	b.d.
	15,9	126/208 (61%)	33/211 (16%)	8,7 [5,4; 13,9] ¹ RR = 3,87 [2,78; 5,40]	3 [2; 3]	<0,0001 ³
MRD na poziomie 10 ⁻⁶	33,6	119/208 (57%)	19/211 (9%)	14,9 [b.d.] ¹ RR = 6,35 [4,07; 9,91]	3 [2; 3]	b.d.
Populacja chorych, dla których możliwa była ocena MRD						
MRD na poziomie 10 ⁻⁵	33,6 ^{2,5}	129/145 (89%) ⁴	39/103 (38%)	13,3 [b.d.] ¹ RR = 2,35 [1,82; 3,03]	2 [2; 3]	b.d.
MRD na poziomie 10 ⁻⁶	33,6 ^{2,5}	119/139 (86%) ⁴	19/102 (19%) ^d	28,5 [b.d.] ¹ RR = 4,60 [3,05; 6,93]	2 [2; 2]	b.d.

¹ Wartość raportowana przez autorów badania

² Dane pochodzą z publikacji Mateos 2024

³ Dane pochodzą z ChPL Carvykti

⁴ Obliczenia wnioskodawcy na podstawie odsetka pacjentów z negatywną MRD

⁵ Dane dotyczą pacjentów, u których możliwa była ocena MRD

Jakość życia

W badaniu CARTITUDE-4 oceniono jakość życia pacjentów chorujących na opornego lub nawracającego szpiczaka plazmocytoowego przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i MySim-Q.

Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii cilta-cel nad PVd/DPd w zakresie średniej poprawy względem wartości wyjściowych w globalnej ocenie stanu zdrowia oraz w obszarach funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego, ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Ponadto, w domenach objawowych tego kwestionariusza stosowanie terapii cilta-cel, w porównaniu z PVd/DPd, istotnie statystycznie zmniejszyło nasilenie zmęczenia i bólu.

Stosowanie terapii cilta-cel, w porównaniu z PVd/DPd, istotnie statystycznie wydłużyło czas do pogorszenia nasilenia objawów oceniany za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz MySim-Q.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.1.6 AKL wnioskodawcy.

[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]					
[Redacted]					

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie pośrednie cilta-cel z ide-cel (idecabtagene vicleucel)

Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji typu MAIC pomiędzy cilta-cel i ide-cel wykonano w celu porównania skuteczności pomiędzy cilta-cel i ide-cel. W porównaniu wykorzystano dane z badań CARTITUDE-1 i CARTITUDE 4 dla cilta-cel oraz badania KarMMa-3 dla ide-cel.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Analiza porównania pośredniego metodą MAIC wykazała, że terapia cilta-cel spowodowała zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby o 58% w stosunku do leczenia ide-cel. Wynik jest istotny statystycznie. Mediana PFS była 2,5-krotnie dłuższa w przypadku terapii cilta-cel w stosunku do leczenia ide-cel.

Tabela 17. PFS dla porównania pośredniego cilta-cel vs ide-cel u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą MAIC

Mediana czasu obserwacji [miesiące]	N	Cilta-cel Mediana [95% CI]	N	Ide-cel Mediana [95% CI]	Cilta-cel vs Ide-cel	
					HR ¹ [95% CI]	Wartość p
Przed dostosowaniem populacji						
33,6 vs. 30,9	208	NE*	254	13,7 [11,6; 16,1]	0,39 [0,30; 0,49]	b.d.

Po dostosowaniu populacji						
33,6. vs. 30,9	79	34,5 [15,5; NE]	254	13,7 [11,6; 16,1]	0,42 [0,26; 0,68]	0,0004

Zródło: prezentacja konferencyjna Lopez-Munoz 2024

*NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*)

¹Wartość HR <1 oznacza pozytywny efekt terapeutyczny CILTA

Przeżycie całkowite (OS)

Stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z ide-cel wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu. W grupie cilta-cel ryzyko zgonu było niższe o 42% w porównaniu z grupą ide-cel.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej ponad 30 miesięcy mediana OS w grupie stosującej cilta-cel nie została osiągnięta, natomiast w grupie przyjmującej ide-cel wyniosła ona 41,9 miesięcy.

Tabela 18. OS dla porównania pośredniego cilta-cel vs ide-cel u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą MAIC

Mediana czasu obserwacji [miesiące]	N	Cilta-cel Mediana [95% CI]	N	Ide-cel Mediana [95% CI]	Cilta-cel vs Ide-cel	
					HR ¹ [95% CI]	Wartość p
Przed dostosowaniem populacji						
33,6 vs. 30,9	208	NE*	254	41,9 [31,2; NE]	0,54 [0,40; 0,74]	b.d.
Po dostosowaniu populacji						
33,6 vs. 30,9	79	NE	254	41,9 [31,2; NE]	0,58 [0,34; 0,99]	0,0452

Zródło: prezentacja konferencyjna Lopez-Munoz 2024

*NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*)

¹Wartość HR <1 oznacza pozytywny efekt terapeutyczny CILTA

Odpowiedź na leczenie

Stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z terapią ide-cel istotnie statystycznie zwiększyło prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie (\geq VGPR) oraz co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (\geq CR). Na terapię cilta-cel odpowiedziało 87% pacjentów, podczas gdy na terapię ide-cel – 71%.

Odpowiedź na leczenie uzyskana u pacjentów poddanych terapii cilta-cel była długotrwała. Zestawienie wyników wskazuje, że przy medianie okresu obserwacji wynoszącej blisko 34 miesiące mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie stosującej cilta-cel nie została osiągnięta natomiast w grupie leczonej ide-cel przy 31-miesięcznej medianie okresu obserwacji mediana DOR wyniosła 16,6 miesiąca.

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego cilta-cel vs ide-cel u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą MAIC w 3-5 linii leczenia

Punkt końcowy Mediana czasu obserwacji [miesiące]	Cilta-cel				Ide-cel		Cilta cel vs. Ide-cel RR ¹ [95% CI]		
	Obserwowane		Po dostosowaniu		obserwowane		Po dostosowaniu	Wartość p	
	N	%	N	%	N	%			
ORR	33,6 vs. 30,9	245	85	39	87	254	71	1,22 [1,08; 1,38]	0,0126
\geq VGPR	33,6 vs. 30,9		81		84		61	1,37 [1,19; 1,59]	0,0009
\geq CR	33,6 vs. 30,9		77		79		44	1,80 [1,49; 2,18]	<0,0001

Zródło: prezentacji konferencyjnej Lopez-Munoz 2024

¹Wartość RR >1 oznacza pozytywny efekt terapeutyczny cilta-cel

Minimalna choroba resztkowa

Z uwagi na rozbieżności w sposobie raportowania wyników w badaniach CARTITUDE-4 oraz KarMMa-3, zestawienie danych dotyczących minimalnej choroby resztkowej (MRD) dla schematów cilta-cel i ide-cel nie było możliwe. W badaniu CARTITUDE-4 raportowano MRD u pacjentów, u których możliwa była ocena tego punktu końcowego w każdym zaplanowanym momencie oraz przed progresją choroby. Natomiast w badaniu KarMMa-3 ocena MRD była prowadzona wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej całkowitą remisję (CR) i u których możliwe było przeprowadzenie tej oceny. Wobec powyższego w analizie wnioskodawcy poglądowo przedstawiono wyniki MRD raportowane odrębnie w badaniu CARTITUDE-4 i KarMMa-3.

Pacjenci, którzy przyjmowali leczenie cilta-cel osiągnęli negatywną chorobę na poziomie 10^{-5} (89% pacjentów) oraz 10^{-6} (86% pacjentów). Natomiast 35% pacjentów osiągnęło negatywną chorobę na poziomie 10^{-5} . Nie zaprezentowano wyników dla MRD na poziomie 10^{-6} .

Tabela 20. Udział pacjentów z opornym lub nawrotowym MM uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} oraz 10^{-6}

Rodzaj MRD	Cilta-cel*		Ide-cel**	
	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	n/N (%)	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	n/N (%)
MRD na poziomie 10^{-5}	33,6	129/208 (62%) ^a	30,9 mies.	57/163 (35%)
MRD na poziomie 10^{-6}	33,6	119/139 (86%) ^a	30,9 mies.	bd

Zródło: *publikacja Mateos 2024. Przedstawiono dane dla populacji pacjentów, u których możliwa była ocena MRD, a) Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie odsetka pacjentów z negatywną MRD.

** publikacja Ailawadhi 2024. Przedstawiono dane dla populacji pacjentów z przynajmniej CR, u których możliwa była ocena MRD.

Jakość życia

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniach CARTITUDE-4 i KarMMa-3 oceniono przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W przypadku obu terapii CAR-T wykazano istotną statystycznie przewagę terapii CAR-T nad standardowymi schematami leczenia MM w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 2.4.6 w Analizie dodatkowej wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie cilta-cel ze schematami komparatorów

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki porównań z dostosowaniem wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby przy stosowaniu terapii cilta-cel w porównaniu ze schematami komparatorów (EloPd, IsaPd, DVd, Kd i Pd). Zastosowanie cilta-cel wiązało się z redukcją ryzyka progresji choroby o około 62%–80% względem komparatorów.

Tabela 21. PFS dla porównania pośredniego cilta-cel vs. EloPd, IsaPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą MAIC

Cilta-cel vs. komparator	Mediana czasu obserwacji [miesiące]	Cilta-cel		Komparator		Cilta-cel vs. komparator	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Przed dostosowaniem populacji							
EloPd	33,6 vs. 45	208	NR [34,5; NR*]	60	10,2 mies. [5,6; NA]	0,35 [0,22; 0,54]	<0,0001
IsaPd	33,6 vs. 35,3			154	11,5 mies. [9,0; 13,9]		
Po dostosowaniu populacji							
EloPd	33,6 vs. 45	129	NR [31,7; NR]	60	10,2 mies. [5,6; NA]	0,36 [0,21; 0,62]	0,0003
IsaPd	33,6 vs. 35,3	88	NR [29,1; NR]	154	11,5 mies. [9,0; 13,9]	0,31 [0,14; 0,68]	0,0034

*NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 22. PFS dla porównania pośredniego cilta-cel vs. DVd, Kd, Pd* u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą IPTW CILTA

Cilta-cel vs. komparator	Mediana czasu obserwacji [miesiące]	Cilta-cel		Komparator		Cilta-cel vs. komparator		
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	
Przed dostosowaniem populacji								
DVd	33,6 vs. 73	155	NR [37,06; NR]	44	7,59 mies. [6,51; 11,17]	0,2 [0,13; 0,3]	<0,0001	
Kd	33,6 vs. 50			46	11,09 mies. [6,51; 15,26]			
Pd	33,6 vs. 40			92	6,93 mies. [4,73; 9,53]			0,21 [0,15; 0,31]
Po dostosowaniu populacji								
DVd	33,6 vs. 73	155	NR [37,06; NR]	36	8,84 mies. [6,51; 13,40]	0,21 [0,14; 0,32]	<0,0001	
Kd	33,6 vs. 50			42	11,09 mies. [6,51; 17,53]			0,32 [0,2; 0,52]
Pd	33,6 vs. 40			71	8,34 mies. [5,95; 10,18]			0,23 [0,16; 0,34]

* Dane pochodzą z publikacji Fonseca 2025

Przeżycie całkowite (OS)

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że terapia cilta-cel w porównaniu ze schematami EloPd, IsaPd, DVd, Kd i Pd przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu wynoszącej od 52% (porównanie z EloPd) do 69% (porównanie z Pd).

Tabela 23. OS dla porównania pośredniego cilta-cel vs. EloPd, IsaPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą MAIC

Cilta-cel vs. komparator	Mediana czasu obserwacji [miesiące]	Cilta-cel		Komparator		Cilta-cel vs. komparator	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Przed dostosowaniem populacji							
EloPd	33,6 vs. 45	208	NR [NR; NR]	60	29,9 mies. [22,9; 45,7]	0,37 [0,24; 0,57]	<0,0001
IsaPd	33,6 vs. 35,3			154	24,5 mies. [20,3; 31,2]	0,32 [0,22; 0,45]	<0,0001
Po dostosowaniu populacji							
EloPd	33,6 vs. 45	129	NR [NR; NR]	60	29,9 mies. [22,9; 45,7]	0,48 [0,29; 0,80]	0,0051
IsaPd	33,6 vs. 35,3	88		154	24,5 mies. [20,3; 31,2]	0,42 [0,21; 0,81]	0,0105

Tabela 24. OS dla porównania pośredniego cilta-cel vs. DVd, Kd, Pd* u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą IPTW CILTA

Cilta-cel vs. komparator	Mediana czasu obserwacji [miesiące]	Cilta-cel		Komparator		Cilta-cel vs. komparator	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Przed dostosowaniem populacji							
DVd	33,6 vs. 73	155	NR [NR; NR]	44	25,07 mies. [18,50; 40,21]	0,27 [0,16; 0,46]	b.d.
Kd	33,6 vs. 50			46	35,49 mies. [23,36; NR]	0,36 [0,31; 0,62]	b.d.
Pd	33,6 vs. 40			92	23,46 mies. [17,81; 28,81]	0,26 [0,17; 0,4]	b.d.
Po dostosowaniu populacji							
DVd	33,6 vs. 73	155	NR [37,06; NR]	36	38,80 mies. [24,48; 53,26]	0,36 [0,21; 0,62]	0,0002
Kd	33,6 vs. 50			42	41,51 mies. [28,68; NR]	0,44 [0,25; 0,75]	0,0026
Pd	33,6 vs. 40			71	23,95 mies. [20,21; NR]	0,31 [0,19; 0,5]	<0,0001

* Dane pochodzą z publikacji Fonseca 2025

Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania

Wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem wykazały, iż terapia cilta-cel w stosunku do leczenia EloPd i IsaPd przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym co najmniej całkowitej oraz co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 25. Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego cilta-cel vs. EloPd, IsaPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą MAIC

Komparator	Mediana czasu obserwacji [miesiące]	Cilta-cel		Komparator	Cilta-cel vs. komparator			
		% odpowiedzi				OR [95% CI]	RR [95% CI]	Wartość p
		Obserw.	Po dostosowaniu	Obserw.				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)								
EloPd	33,6 vs. 45	85%	82%	54%	3,93 [1,87; 8,26]	1,53 [1,18; 1,99]	0,003	
IsaPd	33,6 vs. 35,3		84%	60%	3,44 [1,39; 8,54]	1,39 [1,15; 1,68]	0,0077	
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR)								
EloPd	33,6 vs. 45	77%	77%	8%	37,06 [13,11; 104,82]	9,25 [3,93; 21,80]	<0,0001	
IsaPd	33,6 vs. 35,3		79%	5%	78,62 [26,62; 232,15]	17,36 [8,23; 36,61]	<0,0001	
Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (≥VGPR)								
EloPd	33,6 vs. 45	81%	80%	20%	15,59 [6,86; 35,43]	3,98 [2,36; 6,72]	<0,0001	
IsaPd	33,6 vs. 35,3		80%	32%	8,63 [3,65; 20,40]	2,52 [1,90; 3,34]	<0,0001	

Analiza porównań pośrednich z dostosowaniem populacji wykazała, iż terapia cilta-cel w stosunku do leczenia Pd przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie. Natomiast porównanie wyników cilta-cel ze schematami DVd i Kd wykazało istotne statystycznie zwiększenie szansy co najmniej całkowitej odpowiedzi i co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na terapię cilta-cel.

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego cilta-cel vs. DVd, Kd i Pd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM z dostosowaniem populacji metodą IPTW

Porównanie		Mediana czasu obserwacji [miesiące]	Przed dostosowaniem populacji	Po dostosowaniu populacji
			RR [95% CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)				
Cilta-cel vs.	DVd	36,6 vs. 73 ¹	b.d.	1,13 [0,94; 1,36]
		15,9 vs. 74,3	b.d.	1,38 [0,86; 2,20]
	Kd	36,6 vs. 73 ¹	b.d.	1,2 [0,98; 1,47]
		15,9 vs. 16,9	b.d.	1,32 [0,99; 1,77]
	Pd	36,6 vs. 73 ¹	b.d.	2,04 [1,56; 2,67]
		15,9 vs. 39,9	b.d.	2,00 [1,31; 30,6]
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR)				
Cilta-cel vs.	DVd	36,6 vs 73 ¹	7,21 [3,15; 16,51]¹	7,93 [3,11; 20,18]¹
		15,9 vs 74,3	b.d.	9,36 [3,35; 26,71]
	Kd	36,6 vs 50 ¹	7,54 [3,28; 17,3]¹	6,22 [2,68; 14,47]¹
		15,9 vs 16,9	b.d.	6,48 [2,72; 15,43]
	Pd	36,6 vs 40 ¹	37,69 [9,55; 148,73]¹	31,47 [7,21; 137,32]¹
		15,9 vs 39,9	b.d.	38,76 [8,55; 175,80]
Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (≥VGPR)				
Cilta-cel vs.	DVd	36,6 vs 73 ¹	2,08 [1,45; 2,99]²	2,02 [1,35; 3,03]¹
		15,9 vs 74,3	b.d.	2,51 [1,19; 1,92]
	Kd	36,6 vs 50 ¹	1,63 [1,23; 2,17]²	1,65 [1,2; 2,27]¹
		15,9 vs 16,9	b.d.	1,81 [1,24; 2,64]
	Pd	36,6 vs 40 ¹	6,03 [3,63; 10,02]²	5,56 [3,19; 9,68]¹
		15,9 vs 39,9	b.d.	3,73 [1,52; 9,15]

¹ Dane pochodzą z publikacji Fonseca 2025. Mediana okresu obserwacji dla badania CARTITUDE-4 wyniosła 36,6 miesięcy.

² Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Fonseca 2024.

Minimalna choroba resztkowa

Stosowanie terapii cilta-cel wiązało się z uzyskaniem negatywizacji MRD (10^{-5}) u 61% pacjentów, natomiast w grupie komparatorów odsetek chorych wyniósł maksymalnie 15%.

Tabela 27. Minimalna choroba resztkowa na poziomie 10^{-5} – cilta-cel vs. komparatory

Schemat leczenia	Badanie	Mediana czasu obserwacji [miesiące]	Pacjenci z negatywną MRD na poziomie 10^{-5} n/N (%)	
			n	N (%)
Cilta-cel	CARTITUDE-4	33,6 ^{1,2}	129	208 (62%)
		15,9	126	208 (61%)
EloPd	ELOQUENT-3	Brak wyników dotyczących MRD		
IsaPd	ICARIA-MM	35,3 ²	10	154 (7%)
DVd	CASTOR	50,2 ³	38	251 (15%)
		19,4 ⁴	29	251 (12%)
Kd	CANDOR	~50 ⁵	14	154 (9%)
	IKEMA	44 ⁶	18	123 (15%)
Pd	APOLLO	16,9 ⁷	3	153 (2%)
	DREAMM-3	11,5 ⁸	0	107 (0%)
	ICARIA-MM	35,3 ²	0	153 (0%)

¹ Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Mateos 2024

² Dane pochodzą z publikacji Richardson 2022a

³ Dane pochodzą z publikacji Avet-Loiseau 2021

⁴ Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018

⁵ Dane pochodzą z publikacji Usmani 2023

⁶ Dane pochodzą z publikacji Capra 2022

⁷ Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2021a

⁸ Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2023

Jakość życia pacjentów

Terapia cilta-cel spośród analizowanych schematów zapewniała największą poprawę jakości życia w zakresie globalnego stanu zdrowia (EORTC QLQ-C30) względem wartości wyjściowej. Schematy IsaPd i DVd również poprawiały globalny stan zdrowia, natomiast według autorów publikacji dotyczącej PVd, Kd i Pd schematy te utrzymywały go na stabilnym poziomie.

Tabela 28. Średnia najmniejszych kwadratów dla zmiany wyników globalnego stanu zdrowia mierzonego kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 – cilta-cel vs. komparatory

Schemat leczenia	Badanie	Mediana czasu obserwacji	N	Średnia LSM [95% CI] ^{2,3}
Cilta-cel	CARTITUDE-4	33,6 miesiące	208	8,94 [5,49; 12,36] ³
EloPd	ELOQUENT-3	Brak wyników		
IsaPd	ICARIA-MM	b.d. (ocena po 12 cyklu leczenia)	b.d.	0,18 [0,03] ⁴
DVd	CASTOR	19,4 miesiące	203	2,2 [-0,5; 0,5]
	DREAMM-7	28,2 miesiące	7	0,8 [b.d.]
Kd	IKEMA	b.d.	41	5 [b.d.]
	ENDEAVOR	72 dni	38	-5,8 [-1,5; -7,5] ⁵
Pd	APOLLO	16,9 miesiące	38	-3,3 [-8,6; 1,9] ⁶
	ICARIA-MM	b.d. (ocena po 12. cyklu leczenia)	b.d.	-0,50 [0,05]
PVd	OPTIMISM	25 cykl leczenia	b.d.	-2,0 [-4,04; 0,04] ⁷

¹ Zmiana względem wartości wyjściowej. Wynik dodatni oznacza poprawę jakości życia.

² Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Bar 2025

³ Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Mateos 2024

⁴ Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Houghton 2019. Przedstawiono średnią (odchylenie standardowe)

⁵ Dane pochodzą z publikacji Ludwig 2017

⁶ Dane pochodzą z publikacji Terpos 2022

⁷ Dane pochodzą z publikacji Weisel 2022

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania CARTITUDE-4 dla porównania CILTA vs PVd/DPd

W badaniu CARTITUDE-4 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią cilta-cel i PVd/DPd odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia i 3–4. stopnia (TEAE; ang. *treatment-emergent adverse events*), TEAE 3–4. stopnia, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related Adverse Events*) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *Serious adverse events*), w tym 3–4 stopnia.

W badaniu wykazano, że stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z PVd/DPd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) takich jak zaburzenia układu nerwowego, zespół uwalniania cytokin, porażenie nerwu twarzewego, biegunka oraz zaburzenia układu immunologicznego. Należy jednak podkreślić, że wspomniane zdarzenia odnotowano jedynie u kilku procent pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel. Ponadto nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w zakresie SAE o nasileniu 3–4 stopnia.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane dla porównania bezpośredniego cilta-cel vs. PVd/DPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Zdarzenie niepożądane	Cilta-cel	PVd/DPd	CILTA vs PVd/DPd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
TEAE ogółem	208/208 (100%)	208/208 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
TRAE ogółem	204/208 (98%)	204/208 (98%)	1,00 [0,97; 1,03]	0,00 [-0,03; 0,03]
TRAE uznane za związane z leczeniem cilta-cel	171/208 (82%)	nd	nd	nd
SAE ogółem	92/208 (44%)	81/208 (39%)	1,14 [0,90; 1,43]	0,05 [-0,04; 0,15]
SAE 3–4. stopnia	67/208 (32%)	70/208 (34%)	0,96 [0,73; 1,26]	-0,01 [-0,10; 0,08]
SAE uznane za związane z leczeniem	61/208 (29%)	46/208 (22%)	1,33 [0,95; 1,85]	0,07 [-0,01; 0,16]
SAE uznane za związane z leczeniem cilta-cel	44/208 (21%)	nd	nd	nd
TEAE 3–4. stopnia	201/208 (97%)	196/208 (94%)	1,03 [0,98; 1,07]	-0,02 [-0,02; 0,06]
TEAE 3. stopnia ¹	31/208 (15%)	73/208 (35%)	0,42 [0,29; 0,62]	NNT = 5 [4; 9]
TEAE 4. stopnia ¹	157/208 (75%)	117/208 (56%)	1,34 [1,16; 1,55]	NNH = 5 [3; 9]
TEAE 5. stopnia ¹	13/208 (6%)	6/208 (3%)	2,17 [0,84; 5,59]	0,03 [-0,01; 0,07]
Zgon z powodu TEAE ²	12/208 (6%)	8/208 (4%)	1,50 [0,63; 3,59]	0,02 [-0,02; 0,06]

¹ Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 15,9 miesięcy

² Dane pochodzą z publikacji Mateos 2024. Mediana okresu obserwacji: 33,6 miesięcy

W grupie pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel u 76% chorych odnotowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (CRS; ang. *Cytokine Release Syndrome*), typowego dla tego rodzaju leczenia. W przeważającej większości przypadków nasilenie było łagodne, natomiast CRS w stopniu ≥ 3 stwierdzono jedynie u 1% pacjentów.

U odpowiednio 20% i 5% pacjentów leczonych terapią cilta-cel odnotowano występowanie innych zdarzeń niepożądanych specyficznych dla terapii CAR-T (TEAE), tj. neurotoksyczności oraz zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS; ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), wraz z objawami towarzyszącymi. Podobnie jak w przypadku CRS, neurotoksyczność oraz ICANS występowały głównie w łagodnym stopniu; zdarzenia o nasileniu ≥ 3 stwierdzono odpowiednio u 3% i <1% pacjentów.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane wskutek stosowania terapii CAR-T występujące u chorych z opornym lub nawrotowym MM

Zdarzenie niepożądane	Ogółem	3-4 stopień
	n/N (%)	n/N (%)
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	134/176 (76%)	2/176 (1%)
Neurotoksyczność	36/176 (20%)	5/176 (3%)
ICANS i towarzyszące objawy	8/176 (5%)	1/176 (<1%) 0/176 (0%) ¹
Inne	30/176 (17%)	4/176 (2%)
Porażenie nerwu czaszkowego ¹	16/176 (9%)	2/176 (1%)
Neuropatia obwodowa ¹	5/176 (3%)	1/176 (1%)
Zaburzenia ruchowe lub neurokognitywne	1/176 (1%)	0/176 (0%)

Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesięcy

¹ Dane pochodzą z publikacji Einsele 2024b

Szczegółowy opis zdarzeń niepożądanych znajduje się w rozdziale 5.1.5 AKL wnioskodawcy.

Badanie CARTITUDE-4 i KarMMa-3 - porównanie cilta-cel z ide-cel

U zbliżonego odsetka pacjentów z grup cilta-cel oraz ide-cel występowały TEAE; w tym TEAE 3–4. stopnia, SAE oraz TRAE.

W przypadku obu terapii CAR-T najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu 3–4 stopnia były zdarzenia hematologiczne. U pacjentów leczonych schematem cilta-cel w porównaniu z ide-cel znacznie rzadziej raportowano niedokrwistość i limfopenię, natomiast częściej występowała neutropenia. Pozostałe zdarzenia o nasileniu 3–4 stopnia pojawiały się u podobnego odsetka pacjentów leczonych cilta-cel oraz ide-cel.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane dla porównania cilta-cel i ide-cel występujące u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Zdarzenie niepożądane	Cilta-cel	Ide-cel
	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesięcy	Mediana czasu obserwacji: 30,9 miesięcy
TEAE ogółem	208/208 (100%)	225/225 (100%)
TEAE 3–4 stopnia	201/208 (97%)	210/225 (93%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	nd	nd
TEAE prowadząca do zgonu	13/208 (6%)	b.d.
SAE	92/208 (44%)	105/225 (47%)
TRAE ogółem	204/208 (98%)	225/225 (100%)

Dane pochodzą z raportu EMA EPAR Carvykti oraz raportu EMA EPAR Abecma

Typowe dla terapii CAR-T przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS), zarówno niezależnie od stopnia nasilenia, jak i w stopniu 3–4, występowały u mniejszego odsetka pacjentów leczonych schematem cilta-cel w porównaniu z ide-cel. Neurotoksyczność oraz przypadki zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) o nasileniu 3–4 stopnia odnotowano odpowiednio u 3% i <1% pacjentów leczonych cilta-cel, natomiast w grupie ide-cel łączna częstość neurotoksyczności i ICANS wyniosła 3%.

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane wskutek stosowania terapii CAR-T występujące u chorych z opornym lub nawrotowym MM

Zdarzenie niepożądane	Cilta-cel		Ide-cel	
	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesięcy		Mediana czasu obserwacji: 30,9 miesięcy	
	ogółem	3-4 stopień	ogółem	3-4 stopień
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	134/176 (76%)	2/176 (1%)	197/225 (88%)	11/225 (5%)
Neurotoksyczność	36/176 (20%)	5/176 (3%)	34/225 (15%)	7/225 (3%) ¹
ICANS	8/176 (5%)	1/176 (<1%) 0/176 (0%)		

Dane pochodzą z publikacji Einsele 2024b lub San-Miguel 2023

Porównanie cilta-cel ze schematami komparatorów

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u wszystkich pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel. W przypadku komparatorów TEAE, niezależnie od stopnia nasilenia, wystąpiło u 93%–100% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) stwierdzono u 44% pacjentów leczonych terapią cilta-cel, natomiast odsetek pacjentów z SAE w grupach komparatorów w zależności od badania wynosił od 37% do 77%.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 3.–4. stopnia (TEAE) w grupie pacjentów leczonych terapią cilta-cel były zaburzenia hematologiczne, w tym neutropenia (90%), trombocytopenia (41%), niedokrwistość (36%) oraz limfopenia (21%). W grupach komparatorów zdarzenia hematologiczne o nasileniu ≥ 3 . stopnia występowały najczęściej u kilkudziesięciu procent pacjentów, maksymalnie u nieco ponad połowy badanych. U pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel obserwowano również typowe dla terapii CAR-T przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczności oraz ICANS, które nie występowały w żadnej z grup komparatorów. Należy podkreślić, że zarówno CRS, neurotoksyczność, jak i zdarzenia hematologiczne są znanymi i charakterystycznymi dla terapii CAR-T TEAE.

Szczegółowy opis zdarzeń niepożądanych znajduje się w rozdziale 5.3.5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 33. Ogólne bezpieczeństwo terapii CILTA, EloPd i IsaPd stosowanych u pacj. z opornym lub nawrotowym MM

Zdarzenie niepożądane	Cilta-cel	EloPd	IsaPd	
	CARTITUDE-4 ¹	ELOQUENT-3	ICARIA-MM	
	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesięcy	Mediana czasu obserwacji: 45 miesięcy	Mediana czasu obserwacji: 11,6 miesięcy ²	Mediana czasu obserwacji: 45 miesięcy ³
TEAE ogółem	208/208 (100%)	58/60 (97%)	151/152 (99%)	151/152 (99%)
TEAE 3–4 stopnia	201/208 (97%)	36/60 (60%)	132/152 (87%)	138/152 (91%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	nd	11/60 (18%)	129/152 (85%)	b.d.
TEAE prowadząca do zgonu	13/208 (6%)	b.d.	11/152 (7%)	19/152 (13%)
SAE	92/208 (44%)	42/60 (70%)	94/152 (62%)	b.d.
TRAE ogółem	204/208 (98%)	b.d.	138/152 (91%) ²	b.d.

¹ Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Carvykti

² Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Sarclisa, w tym schemat IsaPd

³ Dane pochodzą z publikacji Richardson 2024

Tabela 34. Ogólne bezpieczeństwo terapii CILTA i DVd stosowanych u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Zdarzenie niepożądane	CARTITUDE-4 ¹	CASTOR		LEPUS ⁴	DREAMM-7 ⁵
	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesięcy	Mediana czasu obserwacji: 19,4 miesięcy ²	Mediana czasu obserwacji: 72,6 miesięcy ³	Mediana czasu obserwacji: 25,1 miesięcy	Mediana czasu obserwacji: 28,2 miesięcy
TEAE ogółem	208/208 (100%)	b.d.	b.d.	140/140 (100%)	246/246 (100%)
TEAE ≥3 stopnia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	192/246 (78%)
TEAE 3–4 stopnia	201/208 (97%)	b.d.	b.d.	126/140 (90%)	187/246 (76%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	0/208 (0%)	23/243 (9%)	26/243 (11%)	7/140 (5%)	46/246 (19%)
TEAE prowadząca do zgonu	13/208 (6%)	b.d.	17/243 (7%)	6/140 (4%)	19/246 (8%)
SAE	92/208 (44%)	b.d.	134/243 (55%)	76/140 (54%)	90/246 (37%)
TRAE ogółem	204/208 (98%)	b.d.	b.d.	b.d.	234/246 (95%)

¹ Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Carvykti

² Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018

³ Dane pochodzą z publikacji Sonneveld 2023

⁴ Dane pochodzą z publikacji Fu 2023

⁵ Dane pochodzą z publikacji Hungria 2024

Tabela 35. Ogólne bezpieczeństwo terapii CILTA i PVd stosowanych u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Punkt końcowy	Cilta-cel	PVd		
	CARTITUDE-4 ⁴	OPTIMISM		DREAMM-8 ⁴
	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesięcy	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesięcy ²	Mediana czasu obserwacji: 64,5 miesięcy ³	Mediana czasu obserwacji: 21,8miesiący
TEAE ogółem	208/208 (100%)	277/278 (100%)	278/278 (100%)	139/145 (96%)
TEAE ≥3 stopnia	b.d.	b.d.	b.d.	110/145 (76%)
TEAE 3–4 stopnia	201/208 (97%)	251/278 (90%)	259/278 (93%)	106/145 (73%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	0/208 (0%)	80/278 (29%)	92/278 (33%)	18/145 (12%)
TEAE prowadząca do zgonu	13/208 (6%)	6/278 (2%)	b.d.	16/145 (11%)
SAE	92/208 (44%)	159/278 (57%)	177/278 (64%)	65/145 (45%)
TRAE ogółem	204/208 (98%)	267/278 (96%)	268/278 (96%)	118/145 (81%)

¹ Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Carvykti

² Dane pochodzą z publikacji Richardson 2019 oraz raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Imnovid

³ Dane pochodzą z publikacji Richardson 2025

⁴ Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2024

Tabela 36. Ogólne bezpieczeństwo terapii CILTA i Kd stosowanych u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Zdarzenie niepożądane	CARTITUDE-4 ⁴	ENDEAVOR		A.R.R.O.W ⁷		CANDOR		IKEMA	
	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesięcy	Mediana czasu obserwacji: 11,9 miesięcy ⁵	Mediana czasu obserwacji: 44,3 miesięcy ⁶	Mediana czasu obserwacji: 12,6 miesięcy		Mediana czasu obserwacji: 17 miesięcy ⁸	Mediana czasu obserwacji: 50 miesięcy ⁹	Mediana czasu obserwacji: 20,7 miesięcy ¹⁰	Mediana czasu obserwacji: 44 miesiące ¹¹
				1 raz w tygodniu	2 razy w tygodniu				
TEAE ogółem	208/208 (100%)	455/463 (98%) ¹	457/463 (99%)	227/238 (95%)	229/235 (97%)	147/153 (97%)	149/153 (97%)	117/122 (96%)	119/122 (98%)
TEAE ≥3 stopnia	b.d.	339/463 (73%) ¹	379/463 (82%)	161/238 (68%)	145/235 (62%)	113/153 (74%)	120/153 (78%)	82/122 (67%)	89/122 (73%)
TEAE 3–4 stopnia	201/208 (97%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	81/122 (66%)	b.d.
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	0/208 (0%)	57/463 (12%)	137/463 (30%)	30/238 (13%) ² 35/238 (15%) ³	27/235 (12%) ² 27/235 (12%) ³	38/153 (25%)	41/153 (27%)	17/122 (14%)	22/122 (18%)

Zdarzenie niepożądane	CARTITUDE-4 ⁴	ENDEAVOR		A.R.R.O.W ⁷		CANDOR		IKEMA	
	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiące	Mediana czasu obserwacji: 11,9 miesiące ⁵	Mediana czasu obserwacji: 44,3 miesiące ⁶	Mediana czasu obserwacji: 12,6 miesiące		Mediana czasu obserwacji: 17 miesiące ⁸	Mediana czasu obserwacji: 50 miesiące ⁹	Mediana czasu obserwacji: 20,7 miesiące ¹⁰	Mediana czasu obserwacji: 44 miesiące ¹¹
				1 raz w tygodniu	2 razy w tygodniu				
TEAE prowadząca do zgonu	13/208 (6%)	18/464 (4%)	32/463 (7%)	22/238 (9%)	18/235 (8%)	8/153 (5%)	9/153 (6%)	4/122 (3%)	6/122 (5%)
SAE	92/208 (44%)	224/463 (48%)	279/463 (60%)	103/238 (43%)	96/235 (41%)	70/153 (46%)	80/153 (52%)	70/122 (57%)	73/122 (60%)
TRAE ogółem	204/208 (98%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	129/153 (84%)	b.d.	98/122 (80%)	b.d.

¹ Obliczenia własne na podstawie publikacji Dimopoulos 2016

² Dane dotyczące zaprzestania karfilzomibu

³ Dane dotyczące zaprzestania deksametazonu

⁴ Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Carvykti

⁵ Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2016

⁶ Dane pochodzą z publikacji Orłowski 2019

⁷ Dane pochodzą z publikacji Moreau 2018

⁸ Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2020

⁹ Dane pochodzą z publikacji Usmani 2023

¹⁰ Dane pochodzą z publikacji Moreau 2021 oraz raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Sarclisa

Tabela 37. Ogólne bezpieczeństwo terapii CILTA i Pd stosowanych u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Zdarzenie niepożądane	CARTITUDE-4 ¹	DREAMM-3 ²	IFM2009-02 ³	KEYNOTE-183 ⁴	MM002 ⁵	MM003	
	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiące	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiące	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiące	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiące	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiące	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiące ⁶	Mediana czasu obserwacji: 64,5 miesiące ⁷
TEAE ogółem	208/208 (100%)	95/102 (93%)	84/84 (100%)	116/121 (96%)	112/112 (100%)	297/300 (99%)	b.d.
TEAE ≥3 stopnia	b.d.	75/102 (74%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
TEAE 3–4 stopnia	201/208 (97%)	64/102 (63%)	75/84 (89%)	77/121 (64%)	99/112 (88%)	259/300 (86%)	b.d.
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	0/208 (0%)	17/102 (17%)	2/84 (2%)	10/121 (8%)	8/112 (7%)	28/300 (9%)	28/300 (9%)
TEAE prowadząca do zgonu	13/208 (6%)	11/102 (11%)	b.d.	3/121 (2%)	b.d.	b.d.	b.d.
SAE	92/208 (44%)	40/102 (39%)	65/84 (77%)	56/121 (46%)	69/112 (62%)	183/300 (61%)	b.d.
TRAE ogółem	204/208 (98%)	78/102 (76%)	79/84 (94%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

¹ Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Carvykti

² Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2023

³ Dane pochodzą z publikacji Leleu 2013

⁴ Dane pochodzą z publikacji Mateos 2019

⁵ Dane pochodzą z publikacji Richardson 2014

⁶ Dane pochodzą z publikacji San Miguel 2013

⁷ Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2015

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizy kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano 7 terapii będących komparatorami dla CILTA:

- refundowane od 2. linii DVd, Kd, PVd, PCd, Pd;
- refundowane od 3. linii EloPd, IsaPd.

Dodatkowo w ramach analizy uzupełniającej wnioskodawca przeprowadził porównanie z inną terapią CAR-T tj. idekabtagenem wikleucelu (Abecma, IDE), która aktualnie nie jest refundowana przy czym była ona przedmiotem oceny AOTMiT w lipcu 2025 r.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio jedną lub dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu, oraz u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia, a także oporność na leczenie lenalidomidem, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy obejmującej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcę (pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnim.

Model

W analizie wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę, uwzględniający dane z badania CARTITUDE-4, będącego podstawą wnioskowania o efektywności i bezpieczeństwie CILTA we wnioskowanym wskazaniu.

W wykorzystanym w analizie modelu zastosowano strukturę PSM (ang *partitioned survival model*) z trzema stanami zdrowia: bez progresji choroby, po progresji i zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. Jedynie w odniesieniu do schematu PCd w analizach wnioskodawcy założono na podstawie wstępnej analizy skuteczności (rozd. 6 APD wnioskodawcy), że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie pacjentów leczonych schematem Pd odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych schematem PCd.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty w stanie braku progresji choroby:
 - koszty leków: CILTA lub komparatory,
 - koszty związane z leczeniem CILTA, w tym:
 - kwalifikacji do programu lekowego,
 - pobrania limfocytów T (leukaferezy),
 - chemioterapii pomostowej i limfodeplecyjnej,
 - podania CILTA,
 - koszty podania komparatorów,
 - koszty monitorowania,
 - koszty leczenia AE;
- koszty po progresji choroby:
 - koszty leków i ich podania w kolejnych liniach leczenia,
 - koszty monitorowania po progresji,
 - koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 3.7. AE wnioskodawcy.

Dla porównania z dodatkowym komparatorem IDE przyjęto następujące kategorie kosztów:

- koszty leków: CILTA lub IDE,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego, pobrania limfocytów, hospitalizacji związanej z podaniem, chemioterapii limfodeplecyjnej, chemioterapii pomostowej, a także monitorowania w programie lekowym określono w sposób spójny z CILTA - przyjęto, że koszty te będą jednakowe dla CILTA i IDE.
- koszty leczenia po progresji choroby.

Użyteczności stanów zdrowia

Szczegółowy opis użyteczności uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 3.5. AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki AE zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem aktualnej na dzień złożenia wniosku wyceny punktowej dla programu lekowego B.54 oraz dla chemioterapii oraz aktualnych na dzień złożenia uzupełnień kosztów komparatorów.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszej AWA wyniki przedstawiono w oparciu o model elektroniczny wnioskodawcy, uwzględniający nowy próg opłacalności wynoszący 244 821 zł/QALY, koszty izatuksymabu, pomalidomidu i bortezomibu, obowiązujące w listopadzie 2025 r., oraz wycenę punktową w 2. poł. 2025 r.

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika. Różnica między wynikami z perspektywy wspólnej a wynikami z perspektywy płatnika była niewielka (<1%) i dotyczyła m.in. kosztów deksametazonu.

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej z RSS

Kategoria	CILTA	PVd	Kd	DVd	IsaPd	PCd	Pd	EloPd
Koszy leków	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty związane z leczeniem CILTA ^a	████████	█	█	█	█	█	█	█
Koszty podania	█	████████	████████	████████	████████	█	█	████████
Koszty monitorowania	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty monitorowania po progresji	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia kolejnych linii	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki terminalnej	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty inkrementalne	█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Inkrementalny wynik zdrowotny [QALY]	█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [PLN/QALY]	█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej bez RSS

Kategoria	CILTA	PVd	Kd	DVd	IsaPd	PCd	Pd	EloPd
Koszy leków	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty związane z leczeniem CILTA ^a	████████	█	█	█	█	█	█	█
Koszty podania	█	████████	████████	████████	████████	█	█	████████
Koszty monitorowania	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty monitorowania po progresji	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia kolejnych linii	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki terminalnej	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty inkrementalne	█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Inkrementalny wynik zdrowotny [QALY]	█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [PLN/QALY]	-	288 170	273 747	284 357	240 156	310 377	289 368	255 788

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy stosowanie CILTA w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- CLITA vs PVd: ██████████ w wariacie z RSS i 288 170 zł/QALY w wariacie bez RSS;
- CLITA vs Kd: ██████████ w wariacie z RSS i 273 747 zł/QALY w wariacie bez RSS;
- CLITA vs DVd: ██████████ w wariacie z RSS i 284 357 zł/QALY w wariacie bez RSS;
- CLITA vs IsaPd: ██████████ w wariacie z RSS i 240 156 zł/QALY w wariacie bez RSS;
- CLITA vs PCd: ██████████ w wariacie z RSS i 310 377 zł/QALY w wariacie bez RSS;
- CLITA vs Pd: ██████████ w wariacie z RSS i 289 368 zł/QALY w wariacie bez RSS;
- CLITA vs EloPd: ██████████ w wariacie z RSS i 255 788 w wariacie bez RSS.

Obie wartości ICUR dla porównania CLITA vs IsaPd znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Dla pozostałych porównań wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej dla porównania CILTA vs IDE.

Tabela 40. Wyniki analizy dodatkowej z RSS CILTA vs IDE

Kategoria	CILTA	IDE
QALY	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny wynik zdrowotny [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalne [PLN]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CILTA w miejsce IDE jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i jest to wartość [redacted] przyjętego progu opłacalności.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla porównania CILTA vs PVd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs Kd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs DVd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs IsaPd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs PCd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs Pd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs EloPd: [redacted].

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto, z wyjątkiem dla porównania CILTA vs IsaPd, gdzie oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawionym w ramach AKL wnioskodawcy badaniem CARTITUDE-4, w którym wykazano przewagę CILTA względem schematu PVd/DPd w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby, stanowiącego pierwszorzędowny punkt końcowy badania, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy wykonano jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 5. i 6., oraz w Aneksie A.1.2 i A.1.3. AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej z RSS.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 21 scenariuszy. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej dla porównania ze wszystkimi komparatorami wykazały:

- przyjęcie użyteczności stanów zdrowia z publikacji Fonseca 2023 (zmiana wynosiła od [redacted] do [redacted]),
- brak dyskontowania (zmiana wynosiła od [redacted] do [redacted]).

³ 244 821 zł/QALY

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi:

- dla porównania CILTA vs PVd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs Kd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs DVd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs IsaPd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs PCd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs Pd: [redacted],
- dla porównania CILTA vs EloPd: [redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. 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/NIE	W odniesieniu do schematu PCd w analizach wnioskodawcy założono na podstawie wstępnej analizy skuteczności (rozd. 6 APD wnioskodawcy), że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie pacjentów leczonych schematem Pd odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych schematem PCd. Należy zauważyć, że zarówno w badaniu Baz 2016 jak i Song 2023 wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były korzystniejsze w ramieniu PCd w porównaniu do ramienia Pd, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Również wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby są korzystniejsze w ramieniu PCd w porównaniu do ramienia Pd, przy czym w badaniu Baz 2016 różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie ($p=0,106$), natomiast w badaniu Song 2023 uzyskana różnica pomiędzy PCd i Pd była istotna statystycznie i wyniosła HR = 0,43 [95% CI: 0,27; 0,69], $p < 0,001$. Mając na uwadze powyższe, przyjęcie przez autorów analizy ekonomicznej założenia o równoważności terapeutycznej schematów PCd i Pd należy traktować z ostrożnością.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, opierając się na wynikach z analizy klinicznej. W opinii analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla ocenianej technologii przyjęto następujące terapie refundowane od 2. linii: DVd, Kd, PVd, PCd, Pd oraz refundowane od 3. linii EloPd, IsaPd. W opinii analityków Agencji uwzględniono prawidłowe komparatory.

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników zaprezentowanych w analizie klinicznej w związku z tym ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale analizę ekonomiczną.

Populacja badania CARTITUDE-4 (porównanie CILTA vs PVd/DPd) obejmuje pacjentów leczonych w 2–4. linii leczenia, a więc populację szerszą niż docelowa obejmująca pacjentów leczonych w 2 i 3. linii (pacjenci leczeni w 2 i 3. linii stanowili 73% wszystkich pacjentów).

W ramach AKL konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich CILTA z komparatorami: DVd, Kd, Pd, EloPd, IsaPd, oraz dodatkowo z IDE co w konsekwencji wiąże się z niepewnością dotyczącą modelowanej wielkości dodatkowego efektu zdrowotnego dla CILTA względem tych komparatorów.

W odniesieniu do schematu PCd w analizach wnioskodawcy założono na podstawie wstępnej analizy skuteczności (rozdz. 6 APD wnioskodawcy), że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie pacjentów leczonych schematem Pd odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych schematem PCd. Należy zauważyć, że zarówno w badaniu Baz 2016 jak i Song 2023 wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były korzystniejsze w ramieniu PCd w porównaniu do ramienia Pd, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Również wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby są korzystniejsze w ramieniu PCd w porównaniu do ramienia Pd, przy czym w badaniu Baz 2016 różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie ($p=0,106$), natomiast w badaniu Song 2023 uzyskana różnica pomiędzy PCd i Pd była istotna statystycznie i wyniosła HR = 0,43 [95% CI: 0,27; 0,69], $p < 0,001$.

Mając na uwadze powyższe, przyjęcie przez autorów analizy ekonomicznej założenia o równoważności terapeutycznej schematów PCd i Pd należy traktować z ostrożnością.

Uwzględniono odpowiedni horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych założeń.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. W odpowiedzi na pismo AOTMiT w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca zaktualizowała dane kosztowe dotyczące wyceny punktowej w dostarczonej elektronicznej wersji modelu ekonomicznego, przy czym ze względu na niewielki wpływ tej zmiany na wyniki analizy odstąpiono od aktualizacji dokumentów analizy ekonomicznej i wpływu na budżet (wycena punktowa uległa zmianie z 1,77 w 1. półroczu 2025 r. na 1,87 w 2. półroczu 2025 r.).

Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną i walidację konwergencji.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono rekomendację refundacyjną CDA-AMC 2025, na podstawie której porównano wyniki QALY dla CILTA oraz części z rozpatrywanych w niniejszej analizie komparatorów Kd, DVd, Pd i IsaPd.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej z powodu braku opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane są prawidłowe.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. **Obliczenia własne Agencji**

[Redacted content]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej na podstawie danych NFZ dot. liczby pacjentów nowo zdiagnozowanych i poddanych chemioterapii ukierunkowanej na leczenie szpiczaka plazmocytoowego w latach 2014–2016. Do prognozowania liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię wykorzystano dane z KRN odnoszące się do zapadalności na szpiczaka plazmocytoowego. W analizie podstawowej uwzględniono przyrost liczby zachorowań w oparciu o pełen dostępny zakres danych obejmujący lata 1999–2022 (wyniósł on 3,8%).

Udziały w rynku

W AWB wnioskodawcy udziały w rynku określono na podstawie badania ankietowego oraz konsensusu ekspertów. Wskazano, że w populacji docelowej stosuje się schematy DVd, Pd, PVd, Kd, EloPd, IsaPd oraz PCd. W scenariuszu nowym założono, że schematem cilta-cel w pierwszym roku leczonych będzie [redacted]. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów leczonych pozostałymi schematami.

Tabela 42. Schematy stosowane w populacji docelowej w scenariuszu nowym – analiza podstawowa

Schemat leczenia	Liczba pacjentów w 2026 r.		Łącznie	Liczba pacjentów w 2027 r.		Łącznie
	2 linia leczenia	3 linia leczenia		2 linia leczenia	3 linia leczenia	
Łącznie	■	■	■	■	■	■
Cilta-cel	■	■	■	■	■	■
DVd	■	■	■	■	■	■
PVd	■	■	■	■	■	■
Kd	■	■	■	■	■	■
Pd	■	■	■	■	■	■
PCd	■	■	■	■	■	■
EloPd	■	■	■	■	■	■
IsaPd	■	■	■	■	■	■

Uwzględnione koszty:

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet uwzględnił następujące koszty:

- koszty leków: CILTA lub komparatory,
- koszty związane z leczeniem CILTA, w tym:
 - kwalifikacji do programu lekowego,
 - pobrania limfocytów T (leukaferazy),

- chemioterapii pomostowej i limfodeplecyjnej,
- podania CILTA,
- koszty podania komparatorów,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*);
- koszty leków i ich podania w kolejnych liniach leczenia,
- koszty monitorowania po progresji,
- koszty opieki terminalnej.

Dane kosztowe dla poszczególnych kategorii zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 2.8 AWB wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki AWB zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem aktualnej na dzień złożenia wniosku wyceny punktowej dla programu lekowego B.54 oraz dla chemioterapii oraz aktualnych na dzień złożenia uzupełnień kosztów komparatorów.

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszej AWA wyniki przedstawiono w oparciu o model elektroniczny wnioskodawcy, uwzględniający koszty izatuksymabu, pomalidomidu i bortezomibu, obowiązujące w listopadzie 2025 r., oraz wycenę punktową w 2. poł. 2025 r.

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika. Różnica między wynikami z perspektywy wspólnej a wynikami z perspektywy płatnika była niewielka (<1%) i dotyczyła m.in. kosztów deksametazonu.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	██████████	██████████

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████
CILTA	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty podania	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty kolejnych linii leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania po progresji	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki terminalnej	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
CILTA				
Koszty podania				
Koszty monitorowania				
Koszty kolejnych linii leczenia				
Koszty monitorowania po progresji				
Koszty opieki terminalnej				
Koszty AE				
Łącznie				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
CILTA				
Koszty podania				
Koszty monitorowania				
Koszty kolejnych linii leczenia				
Koszty monitorowania po progresji				
Koszty opieki terminalnej				
Koszty AE				
Łącznie	87,84 mln zł	158,00 mln zł		

Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą [redacted] i [redacted] w I i II roku.

W scenariuszu nowym z RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku cilta-cel we wnioskowanym wskazaniu [redacted] wydatki płatnika publicznego wyniosą [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym bez RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku cilta-cel we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 87,84 mln zł i 158,00 mln zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 45. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy	[redacted]	[redacted]
Minimalny (B1)	[redacted]	[redacted]
Maksymalny (B2)	[redacted]	[redacted]

W wariantcie minimalnym z RSS koszty inkrementalne wyniosły [redacted] w I roku analizy i [redacted] w II roku. W wariantcie maksymalnym z RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosły [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej przy zmianie pozostałych parametrów wykazały:

- Wariant A1: [redacted] pacjentów w I roku i [redacted] pacjentów w II roku (zmiana [redacted]),
- Wariant D1: odsetek pacjentów, którzy otrzymali wlew CILTA na poziomie 100% (zmiana [redacted]).

Wyniki dla analiz bez RSS zostały przedstawione w Aneksie A.2.3. AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

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/?	Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy, co wiąże się z niepewnością dotyczącą faktycznej liczby pacjentów, którzy będą stosowali ocenianą technologię po objęciu jej refundacją.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. W odpowiedzi na pismo AOTMiT w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca zaktualizowała dane kosztowe dotyczące wyceny punktowej w dostarczonej elektronicznej wersji modelu ekonomicznego, przy czym ze względu na niewielki wpływ tej zmiany na wyniki analizy odstąpiono od aktualizacji dokumentów analizy ekonomicznej i wpływu na budżet (wycena punktowa uległa zmianie z 1,77 w 1. półroczu 2025 r. na 1,87 w 2. półroczu 2025 r.). W ramach AWA zaprezentowano wyniki z uwzględnieniem aktualnej na dzień złożenia wniosku wyceny punktowej dla programu lekowego B.54 oraz dla chemioterapii.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczba pacjentów, którym może zostać podana terapia cilta-cel została ustalona na podstawie badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych wnioskodawcy. Pomimo testowania w analizie wrażliwości liczby pacjentów stosujących cilta-cel, parametr ten pozostaje obciążony znaczną niepewnością.
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 NFZ?	?	Wnioskowana technologia nie była do tej pory refundowana ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 7 scenariuszy. Analiza wrażliwości obejmowała testowanie parametrów dotyczących zachorowalności na MM (wariant A1, A2), rozpowszechnienia cilta-cel (wariant B1, B2), modelowania PVd (wariant C1), odsetka pacjentów, którzy otrzymali wlew cilta-cel (wariant D1), perspektywy analizy (wariant E1)

„?” 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 analizy wpływu na budżet

W odpowiedzi na pismo AOTMiT w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca zaktualizował dane kosztowe dotyczące wyceny punktowej w dostarczonej elektronicznej wersji modelu ekonomicznego, przy czym ze względu na niewielki wpływ tej zmiany na wyniki analizy odstąpiono od aktualizacji dokumentów analizy ekonomicznej i wpływu na budżet (wycena punktowa uległa zmianie z 1,77 w 1. półroczu 2025 r. na 1,87 w 2. półroczu 2025 r.).

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

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.

W AWB wnioskodawcy udział w rynku określono na podstawie badania ankietowego oraz konsensusu ekspertów. Przyjęto, że finansowanie cilta-cel będzie się odbywać w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Według analityków Agencji przyjęte założenia są prawidłowe.

Wielkość populacji docelowej, u których oceniana technologia byłaby stosowana po jej objęciu refundacją według opinii Prof. Dominika Dytfelda wyniesie potencjalnie 200-250 chorych, a według Prof. Jan Walewski będzie to około 1 200 osób (0,4 x 3 000), z kolei Prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz wskazała, że będzie to około 40 osób w pierwszym roku oraz 80-100 osób rocznie w kolejnych latach refundacji. Należy zauważyć, że potencjalna wielkość populacji docelowej wskazana przez ekspertów klinicznych Agencji cechuje się dużą rozpiętością, co wskazuje na znaczną niepewność w tym obszarze.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Tabela 47. Uwagi do projektu programu lekowego zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.

Część programu	Uwagi przekazane przez Prof. dr hab. n. med. Dominika Dytfelda
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>Warto jest zdefiniować oporność na lenalidomid czyli: progresja w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii lenalidomidem. Dotyczy to także dawki podtrzymującej (10/15mg w terapii ciągłej)</i>
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	<i>Do rozważenia: cytopenie wynikające z nacieczenia szpiku nie powinny automatycznie dyskwalifikować pacjenta.</i>
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	<i>Terapia jednorazowa, poza kontrolami ten punkt jest nieistotny</i>
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	<i>Jw.</i>
Dawkowanie leków w programie	<i>Zgodnie z CHPL – bez komentarza</i>
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>Dopuszczyłbym opcjonalnie stosowanie PET</i>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania CARVYKTI (cyltakabtagen autoleu cel) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.11.2025 przy zastosowaniu słów kluczowych *Carvykti* oraz *ciltacabtagene autoleu cel*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje: 2 pozytywne HAS 2025, IQWIG 2025 oraz 1 pozytywną warunkową CDA-AMC 2024, a także 1 ocenę wstrzymaną NICE 2023. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla Carvykti (ciltacabtagene autoleu cel)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025*	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu, którzy są oporni na lenalidomid i u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniego leczenia.	Rekomendacja pozytywna. W rekomendacji zwrócono uwagę na przecięcie się krzywych przeżycia bez progresji choroby przy większej liczbie przypadków progresji w grupie cilta-cel w ciągu pierwszych 8 tygodni przed podaniem cilta-cel, bez jasnego wyjaśnienia, przecięcie to występuje również na krzywych przeżycia całkowitego, co sugeruje wzrost wczesnej śmiertelności przed potencjalną opóźnioną korzyścią. Wskazano także, iż profil tolerancji charakteryzuje się w szczególności neurotoksycznością i długoterminowym ryzykiem wystąpienia wtórnego nowotworu hematologicznego, wymaga dodatkowych danych w celu wyjaśnienia niepewności dotyczących ogólnego profilu tolerancji tego CAR-T w dłuższej perspektywie czasowej.
IQWIG 2025*	Dorośli z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 1 terapię, w tym 1 lek immunomodulujący i 1 inhibitor proteasomu, i u których podczas ostatniej terapii wystąpiła progresja choroby i którzy są oporni na lenalidomid.	Rekomendacja pozytywna. Pacjenci, którzy przeszli od 1 do 3 wcześniejszych terapii, dla których DPd lub PVd stanowi odpowiednią terapię: dowody dotyczące znacznej dodatkowej korzyści. Pacjenci, którzy przeszli od 1 do 3 wcześniejszych terapii, dla których DPd lub PVd nie stanowią odpowiedniej terapii oraz pacjenci, którzy przeszli ≥ 4 wcześniejsze terapie: dodatkowe korzyści nie zostały udowodnione.
CDA-AMC 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z MM, którzy otrzymali od 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia, w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący, i którzy są oporni na lenalidomid.	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Leczenie preparatem cilta-cel jest terapią jednorazową, która stanowi dodatkową opcję terapeutyczną zapewniającą poprawę PFS i może skutkować złagodzeniem objawów związanych z MM bez pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL). W opinii Komitetu profil bezpieczeństwa cilta-cel był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa leczenia. <u>Warunkiem finansowania</u> CILTA określonym przez CDA-AMC/CADTH jest stosowanie terapii w wyspecjalizowanych ośrodkach, uwzględniających odpowiednią infrastrukturę oraz warunek finansowany tj. obniżenie kosztu terapii.
NICE 2023	Leczenie nawrotowego i opornego na leczenie lenalidomidem MM po 1–3 linii wcześniejszego leczenia.	Ocena wstrzymana - brak możliwości wydania rekomendacji ze względu na brak dokumentacji dowodowej otrzymanej od producenta leku.

*Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, u pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię		
Belgia	Tak	Tak	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, u pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Tak	Tak	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, u pacjentów, u których stosowano co najmniej trzy metody leczenia		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, u pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, u pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, u pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię		
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Portugalia	Tak	Tak	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, u pacjentów, u których stosowano co najmniej trzy metody leczenia		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	Tak	Tak	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, u pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Carvykti (cyltakabtagen autoleucel) jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), a w [REDACTED] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna (AKL)	Analiza kliniczna, Ciltakabtagen autoleucel (Carvykti®) w terapii szpiczaka plazmocytoowego opornego na leczenie lenalidomidem, wersja 1.0, lipiec 2025, Kraków
Analiza Kliniczna - Aneks	Analiza kliniczna - Aneks, Ciltakabtagen autoleucel (Carvykti®) w terapii szpiczaka plazmocytoowego opornego na leczenie lenalidomidem, leczenie lenalidomidem, wersja 1.0, lipiec 2025, Kraków
Analiza dodatkowa	Analiza kliniczna i ekonomiczna, Porównanie ciltakabtagenu autoleucelu (Carvykti®) z idekabtagenem wikleucelu (Abecma®) stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytoowego, wersja 1.0, październik 2025, Kraków
Odpowiedź na minimalne	Odpowiedź na minimalne, znak pisma JC/MEA/83/11/2025 z dnia 13.11.2025, Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, Ciltakabtagen autoleucel (Carvykti®) w terapii szpiczaka plazmocytoowego opornego na leczenie lenalidomidem, wersja 1.0, lipiec 2025, Kraków
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet, Ciltakabtagen autoleucel (Carvykti®) w terapii szpiczaka plazmocytoowego opornego na leczenie lenalidomidem, wersja 1.0, lipiec 2025, Kraków

Badania pierwotne i wtórne

Ailawadhi 2024	Ailawadhi S., Arnulf B., Patel K., i in., Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMA-3 analyses. <i>Blood</i> 144(23):2389–2401. (2024)
Avet-Loiseau 2021	Avet-Loiseau H., San-Miguel J., Casneuf T., i in., Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. <i>J Clin Oncol</i> JCO2001814. (2021)
Bar 2025	Bar N., Mina R., Mylin A.K., i in. Long-Term Benefits in Patient-Reported Outcomes and Time to Next Anti-Myeloma Therapy of Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel) Versus Standard of Care for Patients with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Results from the Phase 3 Cartitude-4 Clinical Trial. <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> 31(2, Supplement):S404–S405 (2025)
Capra 2022	Capra M., Martin T., Moreau P., i in., Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. <i>Haematologica</i> 107(6):1397–1409. (2022)
Dimopoulos 2024	Dimopoulos M.A., Beksac M., Pour L., i in. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. <i>New England Journal of Medicine</i> 391(5):408–421. (2024)
Dimopoulos 2023	Dimopoulos M.A., Hungria V.T.M., Radinoff, i in. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. <i>Lancet Haematol</i> 10(10):e801–e812. (2023)
Dimopoulos 2021a	Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M., i in. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 22(6):801–812. (2021)
Dimopoulos 2020	Dimopoulos M.A., Quach H., Mateos M-V., i in., Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. <i>The Lancet</i> 396(10245):186–197. (2020)
Dimopoulos 2016	Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A., i in., Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. <i>Lancet Oncol</i> 17(1):27–38. (2016)
Dimopoulos 2015	Dimopoulos M.A., Weisel K.C., Song K.W., i in. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. <i>Haematologica</i> 100(10):1327–1333. (2015)
Einsele 2024b	Einsele H., Sidiqi M.H., Corradini P., i in. V329 Efficacy and Safety in Patients With Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma and 1–3 Prior Lines Who Received a Single Infusion of Ciltacabtagene Autoleucel As Study Treatment in the Phase 3 CARTITUDE-4 Trial. (2024)
Fonseca 2025	Fonseca R., Diels J., Ghilotti F., i in. Survival Outcomes with Cilta-cel Versus Conventional Treatment Regimens for Patients with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma Using Inverse Probability of Treatment Weighting. <i>Adv Ther.</i> (2025)

Fonseca 2024 Fonseca R., Diels J., Ghilotti F., i in., Efficacy of CARVYKTI in CARTITUDE-4 versus Other Conventional Treatment Regimens for Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma Patients Using Inverse Probability of Treatment Weighting. (2024)

Fu 2023 Fu W., Li W., Hu J., i in., Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of LEPUS. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 23(1):e51–e58. (2023)

Houghton 2019 Houghton K., Dimopoulos M.A., Lin P., i in. Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Icaria-MM Study. *Blood* 134(Supplement_1):1850. (2019)

Hungria 2024 Hungria V., Robak P., Hus M., i in., Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 391(5):393–407. (2024)

Leleu 2025 Leleu X., San-Miguel J., Mateos M.V., i in. Overall Survival (OS) with Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-Cel) Versus Standard Of Care (SoC) In Lenalidomide (Len)-Refractory Multiple Myeloma (MM): Phase 3 Cartitude-4 Study Update. *Haematologica*, 2025, 110, 40

Leleu 2013 Leleu X., Attal M., Arnulf B., i in. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide–refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 121(11):1968–1975. (2013)

Lopez-Muñoz 2024 Lopez-Muñoz N., Bar N., Diels J., i in., Updated Comparative Efficacy of Ciltacabtagene Autoleucel Versus Idecabtagene Vicleucel in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with 2-4 Prior Lines of Therapy Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Blood* 144(Supplement 1):3390. (2024)

Mateos 2019 Mateos M-V., Blacklock H., Schjesvold F., i in., Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 6(9):e459–e469. (2019)

Mateos 2024 Mateos M-V., San Miguel J., Dhakal B., i in., Overall Survival With Ciltacabtagene Autoleucel Versus Standard of Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 CARTITUDE-4 Study Update. (2024)

Mina 2024a Mina R., Mylin A.K., Yokoyama H., i in., Patient-Reported Outcomes in the Phase 3 CARTITUDE-4 Study of Ciltacabtagene Autoleucel Vs Standard of Care in Patients with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma after 1-3 Lines of Therapy. *Blood* 142(Supplement 1):1063. (2023)

Mina 2024b Mina R., Dhakal B., San-Miguel J., i in., CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL VS STANDARD OF CARE IN LENALIDOMIDE-REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: PHASE 3 CARTITUDE-4 SUBGROUP ANALYSIS BY CYTOGENETIC RISK. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 46:S533–S534. (2024)

Moreau 2021 Moreau P., Dimopoulos M-A., Mikhael J., i in., Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 397(10292):2361–2371. (2021)

Moreau 2018 Moreau P., Mateos M-V., Berenson J.R., i in., Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 19(7):953–964. (2018)

Sonneveld 2023 Sonneveld P., Chanan-Khan A., Weisel K., i in., Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *JCO* 41(8):1600–1609. (2023)

Oriol 2025 Oriol A., Popat R., Cavo M., i in. Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-Cel) vs Standard of Care (SoC) in Patients with Lenalidomide (Len)- Refractory Multiple Myeloma (MM) After 1-3 Lines of Therapy: Minimal Residual Disease Negativity (MRD-Neg) in The Phase 3 Cartitude-4 Trial. *Haematologica*, 2025, 110, 40-41. 2025 Issue 8

Orlowski 2019 Orlowski R.Z., Moreau P., Niesvizky R., i in., Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19(8):522-530.e1. (2019)

Puig 2023 Puig N., Diels J., van Sanden S., i in., Comparative Efficacy of Ciltacabtagene Autoleucel Versus Elotuzumab, Isatuximab, and Selinexor-Based Regimens in the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma with 1-3 Prior Lines of Therapy Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Blood* 142(Supplement 1):6910. (2023)

Richardson 2025b	Richardson P.G., Perrot A., San-Miguel J., i in., A plain language summary of the ICARIA study, comparing isatuximab-pomalidomide- dexamethasone with pomalidomide- dexamethasone in people with multiple myeloma. <i>Future Oncol</i> 21(6):653–663. (2025)
Richardson 2022a	Richardson P.G., Perrot A., San-Miguel J., i in., Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. <i>The Lancet Oncology</i> 23(3):416–427. (2022)
Richardson 2024b	Richardson P.G., Perrot A., Miguel J.S., i in., Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis. <i>Haematologica</i> . (2024)
Richardson 2022a	Richardson P.G., Perrot A., San-Miguel J., i in. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. <i>The Lancet Oncology</i> 23(3):416–427. (2022)
Richardson 2014	Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R., i in., Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. <i>Blood</i> 123(12):1826–1832. (2014)
San-Miguel 2023	San-Miguel J., Dhakal B., Yong K., i in., Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. <i>New England Journal of Medicine</i> 389(4):335–347. (2023)
San Miguel 2013	Miguel J.S., Weisel K., Moreau P., i in., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 14(11):1055–1066 (2013)
Sidana 2025a	Sidana S., Martínez-López J., Khan A., i in., MM-1074 Ciltacabtagene Autoleu cel vs Standard of Care in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-4 Survival Subgroup Analyses. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> September 2025
Sidana 2025b	Sidana S., Shune S., Costa L., i in., PA-102 Quality-Adjusted Survival Analysis of Cilta-Cel vs Standard of Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma Patients who Received 1–3 Prior Lines of Therapy: CARTITUDE-4 Trial Population. 22nd International Myeloma Society Annual Meeting September 2025
Spencer 2018	Spencer A., Lentzsch S., Weisel K., i in., Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. <i>Haematologica</i> 103(12):2079–2087. (2018)
Terpos 2022	Terpos E., Dimopoulos M.A., Boccadoro M., i in., Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone ± subcutaneous daratumumab: Patient-reported outcomes from the APOLLO trial. <i>American Journal of Hematology</i> 97(4):481–490. (2022)
Touzeau 2025	Touzeau C., Lipe B., Khan A.M., Dhakal B., i in. Comparative Effectiveness of Ciltacabtagene Autoleu cel in CARTITUDE-4 Versus Real-World Physician's Choice of Therapy from the Flatiron Registry in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. <i>Adv Ther</i> . 2025 Oct;42(10):5023-5041. doi: 10.1007/s12325-025-03308-2. Epub 2025 Aug 6. PMID: 40768190; PMCID: PMC12474644.
Usmani 2023	Usmani S.Z., Quach H., Mateos M-V., i in., Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. <i>Blood Advances</i> 7(14):3739–3748. (2023)
Weisel 2025	Weisel K., Bar N., Mina R., i in. Long-Term Benefits in Patient (Pt)-Reported Outcomes And Time to Next Therapy (Tnt) of Ciltacabtagene Autoleu cel (Cilta-Cel) vs Standard of Care (SoC) for Pts with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (MM): Results From The Phase 3 Cartitude-4 Trial. <i>Haematologica</i> , 2025, 110, 45-46. 2025 Issue 8
Weisel 2022	Weisel K., Dimopoulos M., Oriol A., i in., Pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and dexamethasone (DEX) after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): a safety subanalysis of the phase 3 OPTIMISMM trial. <i>Oncology research and treatment</i> 45:165 (2022)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2024	Reimbursement Recommendation Ciltacabtagene Autoleu cel (Carvykti). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PG0361REC_Carvykti_Final.pdf (dostęp 10.11.2025)
EHA-EMN 2025	Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M., i in. EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> 1–21. (2025)

HAS 2025	Évaluer les technologies de santé; Avis sur les médicaments ciltacabtagene autoleucl Carvykti 3,2 x 10 ⁶ – 1 × 10 ⁸ cellules, dispersion pour perfusion. www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21250_CARVYKTI_PIC_INS_AvisDef_CT21250_EPI819.pdf (dostęp 10.11.2025)
IQWiG 2025	[A25-48] Ciltacabtagene autoleucl (multiple myeloma) – Addendum to Project A24-116. https://www.iqwig.de/en/projects/a25-48.html (dostęp 10.11.2025).
MWG 2024	Lin Y., Qiu L., Usmani S., i in., 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;25(8):e374-e387. doi:10.1016/S1470-2045(24)00094-9 (2025)
NICE 2023	Ciltacabtagene autoleucl for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal). https://www.nice.org.uk/guidance/ta889/resources/ciltacabtagene-autoleucl-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82613742016453 (dostęp 10.11.2025)
NCCN 2025	NCCN. (2025) Multiple Myeloma. Version 4.2026 — November 26, 2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (08.12.2025).
PGSz 2025	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, i in., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2025. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/uploads/Zalecenia-PGSz-2025.pdf (24.11.2025).

Pozostałe publikacje

ChPL Carvykti	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carvykti (cyltakabtagen autoleucl), data ostatniej aktualizacji 10.10.2025; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 30.10.2025)
AWA Abecma	Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.27.2025 Abecma (idekabtagen wicleucl) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, Data ukończenia: 16.07.2025 r.
EMA Abecma	EMA. (2024) Abecma Assessment report MEA/H/C/004662/II/0031. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/abecma-h-c-004662-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf (28.11.2025).
EMA Carvykti	EMA. (2024) Assessment report CARVYKTI EMEA/H/C/005095/II/0021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf (28.11.2025).
EMA Imnovid	EMA. (2019) Assessment report Imnovid EMEA/H/C/002682/II/0031/G. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/innovid-h-c-2682-ii-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (28.11.2025).
EMA Sarclisa	EMA. (2020) Assessment report Sarclisa EMEA/H/C/004977/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf (28.11.2025).