

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Area: FARMACI E DISPOSITIVI

DETERMINAZIONE - GSA (con firma digitale)

N. G06971 del 04/06/2025

Proposta n. 18285 del 26/05/2025

Oggetto:

Gestione delle Terapie CAR-T per l'indicazione nel mieloma multiplo nella Regione Lazio.

Proponente:

Estensore

DESIDERIO VALERIA

_____firma elettronica_____

Responsabile del procedimento

MENSURATI MARZIA

_____firma elettronica_____

Responsabile dell' Area

M. MENSURATI

_____firma digitale_____

Direttore Regionale

A. URBANI

_____firma digitale_____

Firma di Concerto

OGGETTO: Gestione delle Terapie CAR-T per l'indicazione nel Mieloma Multiplo nella Regione Lazio.

IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE REGIONALE
SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

SU PROPOSTA della Dirigente dell'Area Farmaci e Dispositivi;

VISTA la Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3;

VISTA la Legge Statutaria 11 novembre 2004, n. 1: "Nuovo Statuto della Regione Lazio";

VISTA la Legge Regionale 18.2.2002, n. 6 e successive modificazioni: "Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale" e s.m.i.;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n. 1, recante "*Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale*" e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il D.Lgs. 23 giugno 2011, n. 118: "Disposizioni in materia di armonizzazione dei sistemi contabili e degli schemi di bilancio delle Regioni, degli enti locali e dei loro organismi, a norma degli articoli 1 e 2 della Legge 5.5.2009, n. 42" e successive modifiche;

VISTA la Legge Regionale 12 agosto 2020, n. 11, recante: "Legge di contabilità regionale";

VISTO il Regolamento Regionale 9 novembre 2017, n. 26, recante: "Regolamento regionale di contabilità", che, ai sensi dell'articolo 56, comma 2, della l.r. n. 11/2020 e fino alla data di entrata in vigore del regolamento di contabilità di cui all'articolo 55 della citata l.r. n. 11/2020, continua ad applicarsi per quanto compatibile con le disposizioni di cui alla medesima l.r. n. 11/2020;

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 234 del 25.5.2023 con la quale viene conferito l'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria al dott. Andrea Urbani, ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

VISTO l'Atto di Organizzazione n. G16551 del 07/12/2023 con cui è stato conferito l'Incarico di Dirigente dell'Area Farmaci e Dispositivi alla Dr.ssa Marzia Mensurati;

VISTA la legge regionale 30 dicembre 2024, n. 22, recante: "Legge di stabilità regionale 2025";

VISTA la legge regionale 30 dicembre 2024, n. 23, recante: "Bilancio di previsione finanziario della Regione Lazio 2025-2027";

CONSIDERATA la recente disponibilità delle terapie geniche con cellule CAR-T (cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR)) che costituiscono una forma innovativa di immunoterapia che ad oggi, trova principale impiego in campo oncoematologico ma che si presta ad ulteriori importanti sviluppi anche nei tumori solidi;

CONSIDERATO che le CAR-T sono trattamenti tempo-dipendenti e pertanto presentano una stretta analogia di gestione con l'ormai consolidato ed efficiente sistema dei trapianti nella Regione Lazio;

RILEVATA la necessità di strutturare una maggiore offerta di assistenza ospedaliera e stabilire una lista unica di pazienti elegibili al trattamento CAR-T ed il relativo algoritmo per garantire le priorità d'intervento;

VISTA la disposizione regionale di cui alla nota prot. n.1474913 del 19 dicembre 2023 che stabilisce quanto segue:

- la definizione di una Commissione di esperti con il compito di valutare la casistica e la qualità del percorso delle procedure CAR-T eseguite nei Centri, nonché l'individuazione dei criteri di priorità d'intervento;

- l'istituzione presso il Centro Regionale Sangue, di seguito CRS, della lista unica dei pazienti eleggibili al trattamento CAR-T, individuati dalle ematologie regionali ed inseriti nella piattaforma LURTO già in uso;
- La Rete dei Centri regionali per la somministrazione delle CAR-T;
- La disponibilità di un data manager che in staff con il CRS seguirà il processo dalle fasi iniziali, a supporto delle ematologie regionali;

VISTA la disposizione regionale di cui alla nota prot. 346927 del 12 marzo 2024 che ha riunito, su indicazione del Direttore della Direzione Salute, la Commissione di Esperti CART nella Regione Lazio così da raccogliere l'adesione alla partecipazione e definire le strategie utili alla migliore gestione dell'ambito e redigere un primo documento contenente dati farmacoepidemiologici ed esperienze cliniche con la definizione della Rete delle terapie CAR-T per la formale adozione e la successiva implementazione;

VISTA la determinazione regionale n. G12917 del 2 ottobre 2024 concernente "Gestione delle Terapie CAR-T nella Regione Lazio - definizione della Commissione di Esperti e recepimento delle linee di indirizzo "La rete per le terapie CAR-T nella Regione Lazio" che ha definito gli aspetti di gestione tecnica di tali trattamenti dando un seguito operativo alle indicazioni regionali;

VISTA la determinazione regionale n. G15693 del 25 novembre 2024 recante "Aggiornamento della composizione della Commissione di Esperti di cui alla determinazione regionale n. G12917 del 2/10/2024 recante "Gestione delle Terapie CAR-T nella Regione Lazio - definizione della Commissione di Esperti e recepimento delle linee di indirizzo "La rete per le terapie CAR-T nella Regione Lazio";

PRESO ATTO che gli obiettivi della rete regionale per le terapie CAR-T riguardano la definizione di un percorso di accesso a dette terapie, attraverso l'individuazione di una rete di centri secondo una modalità Hub and Spoke, e la definizione di algoritmi in grado di selezionare la popolazione eleggibile per ogni nuova indicazione CART determinando un processo gestionale in continua evoluzione ed aggiornamento;

VISTA la nuova indicazione delle CAR-T "Trattamento di pazienti adulti con Mieloma Multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia all'ultima terapia nel Mieloma Multiplo";

PRESO ATTO che la nuova indicazione delle CAR-T nel trattamento del Mieloma Multiplo richiede un approccio di gestione dedicato per riprodurre gli strumenti di pianificazione definiti;

CONSIDERATA la necessità di gestire, diversamente da quanto fatto fino ad ora, oltre ai criteri di specifica eleggibilità al trattamento CAR-T anche un indirizzo di arruolamento differenziale fra CART-T ed anticorpi bispecifici indicati per la stessa linea terapeutica di trattamento;

RITENUTO pertanto necessario integrare il gruppo di esperti, di cui alle determinazioni regionali n. G12917 del 2 ottobre 2024 e n. G15693 del 25 novembre 2024, con clinici di adeguata competenza nel trattamento del Mieloma Multiplo, al fine di definire un documento di indirizzo per la specifica tematica trattata;

PRESO ATTO che a seguito degli incontri svolti dal gruppo di esperti già operanti nella regione, integrati da esperti con specifica competenza nel Mieloma Multiplo, è stato redatto e condiviso il documento "Terapia CAR-T e anticorpi bispecifici nel Mieloma Multiplo- Analisi della letteratura e identificazione della popolazione eleggibile – criteri di prioritizzazione";

RITENUTO quindi di adottare tale linea di indirizzo nella gestione dei processi di cura all'interno della regione così da realizzare un sistema efficace ed efficiente di gestione della disponibilità terapeutica nella regione Lazio;

DETERMINA

Per le motivazioni espresse in premessa, che si intendono integralmente accolte:

- di recepire il documento di indirizzo “Terapia CAR-T e anticorpi bispecifici nel Mieloma Multiplo- Analisi della letteratura e identificazione della popolazione eleggibile – criteri di prioritizzazione”;
- di dare mandato alle Direzioni Generali di integrare tale indirizzo nei percorsi di cura.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.

Avverso il presente atto è ammesso ricorso giurisdizionale al TAR Lazio nei termini di legge.

Il Direttore Regionale
Andrea Urbani

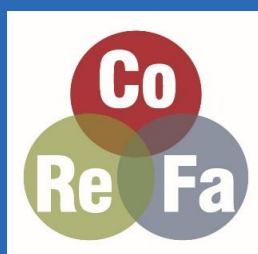
Copia

Rete per le Terapie Car-T della Regione Lazio

TERAPIA CAR-T E ANTICORPI BISPECIFICI NEL MIELOMA MULTIPLO

**ANALISI DELLA LETTERATURA E IDENTIFICAZIONE DELLA
POPOLAZIONE ELEGGIBILE – CRITERI DI
PRIORITIZZAZIONE**

Roma, 14/05/2025



Commissione
Regionale Farmaco

Gruppo di Lavoro

Coordinamento

Marzia Mensurati, Daniele Ricagni, Daniela Botta
*Area Farmaci e Dispositivi Medici,
Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio, Roma*

....

Tommaso Caravita di Toritto, Angela Rago
UOSD Ematologia ASL Roma 1

Maurizio Martelli, Francesca Fazio, Maria Teresa Petrucci
*UOC Ematologia – Azienda Policlinico Umberto 1 Dipartimento di
Medicina Traslazionale e di Precisione Sezione di Ematologia Università Sapienza, Roma*

Valeria Belleudi, Michela Servadio, Silvia Alessio, Marco Finocchietti, Antonio Addis
UOSD Epidemiologia del Farmaco, Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio, Roma

Valerio De Stefano, Elena Rossi, Tommaso Za
*Sezione di Ematologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche,
Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma*

Agostino Tafuri, Giacinto La Verde, Giusy Antolino
UOC Ematologia Ospedale S. Andrea, Roma

Roberta Battistini, Maria Grazia Garzia
UOC Ematologia e trapianto CSE, Ospedale S. Camillo, Roma

Luigi Rigacci, Ombretta Annibali
*Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico e Dipartimento di
Medicina e Chirurgia Università Campus Bio-Medico, Roma*

Paolo de Fabritiis, Luca Cupelli
UOC Ematologia Ospedale S. Eugenio/ASL Roma 2

Andrea Mengarelli, Svitlana Gumenyuk
*UOSD Ematologia, Dipartimento CRO, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena,
Istituti Fisioterapici Ospitalieri, Roma*

Adriano Venditti, Luca Franceschini
Dipartimento di Oncologia-Ematologia Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma

Antonella Ferrari, Laura De Padua
*UOC Ematologia, Trapianto di cellule staminali e Terapia genica
Ospedale F. Spaziani, Frosinone*

Alessandro Pulsoni, Ugo Coppetelli,
UOC Ematologia con Trapianto, Ospedale S.M. Goretti, Latina

Roberto La Tagliata, Gabriella Tomei
UOC Ematologia, Ospedale Santa Rosa, ASL Viterbo

INDICE

LE NUOVE FRONTIERE DELL'IMMUNOTERAPIA NEL MIELOMA MULTIPLO	4
1. Cosa sono le terapie CAR-T e come agiscono	4
2. Cosa sono gli anticorpi bispecifici e come agiscono	4
3. Le terapie approvate in Europa e rimborsate in Italia con indicazione nel MM.....	5
4. Eventi avversi e popolazioni speciali nelle terapie CAR-T.....	7
5. Eventi avversi e popolazioni speciali negli anticorpi bispecifici	8
6. Modalità di somministrazione e costi delle terapie CAR-T e degli anticorpi bispecifici	8
IDENTIFICAZIONE DELLA POPOLAZIONE ELEGGIBILE.....	8
1. Stima della popolazione con mieloma multiplo eleggibile a <i>ide-cel</i> e <i>teclistamab</i> dai dati di letteratura	8
2. Influenza della variabilità dei parametri sul calcolo della stima.....	10
3. Aspetti rilevanti per definire la popolazione con mieloma multiplo ideale eleggibile al trattamento con <i>ide-cel</i> o <i>teclistamab</i>	11
4. Percorso	14
5. Commento	15
APPROFONDIMENTI E SVILUPPI	16
CRITERI DI PRIORITIZZAZIONE.....	18
BIBLIOGRAFIA.....	19
ALLEGATI.....	22

LE NUOVE FRONTIERE DELL'IMMUNOTERAPIA NEL MIELOMA MULTIPLO

1. Cosa sono le terapie CAR-T e come agiscono

Le terapie geniche a base di cellule CAR-T (cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR)) costituiscono una forma innovativa di immunoterapia che, ad oggi, trova principale impiego in campo oncoematologico. Il processo che permette la realizzazione delle CAR-T si basa sulla reingegnerizzazione genetica di cellule T provenienti dal sangue del paziente stesso, nelle quali viene introdotto DNA in grado di esprimere CAR sulla superficie delle cellule. Una volta espanse in vitro, le CAR-T vengono infuse nuovamente nel paziente. A questo punto, grazie alla presenza del recettore chimerico, tali cellule T sono in grado di dirigersi verso le cellule tumorali e selettivamente distruggerle [1]. La maggior parte delle cellule immunitarie attualmente ingegnerizzate, incluse le terapie con cellule CAR-T approvate, appartiene alla componente cellulare del sistema immunitario adattativo, nello specifico linfociti T CD4+ e/o CD8+, ma anche l'ingegnerizzazione di altre famiglie di cellule immunitarie, in particolare quelle appartenenti al sistema immunitario innato come le Natural-Killer [2] e i Macrofagi [3], si sta diffondendo. Ad oggi le CAR-T approvate dall'EMA sono indirizzate a colpire cellule tumorali che esprimono l'antigene CD19 e più di recente il BCMA (B-Cell Maturation Antigen). Nel Mieloma Multiplo (MM) esistono due CAR-T approvate dall'EMA: *idecabtagene vicleucel* (*ide-cel*) e *ciltacabtagene autoleucel* (*cilta-cel*), entrambe sono terapia anti-BCMA.

2. Cosa sono gli anticorpi bispecifici e come agiscono

Gli anticorpi bispecifici, sono inclusi fra i trattamenti immunoterapici innovativi, e sono realizzati nella maggior parte dei casi tramite manipolazione genetica degli anticorpi naturali, utilizzando tecniche come la ricombinazione del DNA o la tecnica della fusione cellulare [4-6]. Queste molecole hanno la capacità di legare contemporaneamente due antigeni perché presentano due diversi siti Fab (antigen-binding fragment). In questo modo superano i limiti degli anticorpi naturali, presentando un'efficacia e una specificità molto maggiore e per questo sono considerati una importante risorsa terapeutica. Buona parte degli anticorpi bispecifici vengono utilizzati per la cura del cancro e sono definiti *cell-bridging*, perché in grado di legare prima le cellule tumorali grazie a una maggiore affinità, e successivamente le cellule immunitarie, costruendo un ponte che indirizza le cellule del sistema immunitario del paziente, in genere i linfociti T, contro le cellule neoplastiche, provocandone così la morte [7]. Queste molecole possono migliorare la specificità e l'efficacia, riducendo gli effetti collaterali non specifici e la dose rispetto agli anticorpi monoclonali. Nel caso del MM, ad oggi gli anticorpi bispecifici approvati dall'EMA sono *teclistamab*, *talquetamab* e *elranatamab*. Il primo e il terzo legano la proteina di superficie BCMA (sulle cellule del MM) e il CD3 (sulle cellule T), il secondo lega il CD3 presente sulle cellule T e il GPRC5D, bersaglio espresso sulla superficie delle cellule del MM.

3. Le terapie approvate in Europa e rimborsate in Italia con indicazione nel MM

Attualmente, risultano approvate dall'EMA due terapie con cellule CAR-T nel MM: *ide-cel*, il cui nome commerciale è Abecma, e *cilta-cel*, conosciuto con il nome Carvykti. Per quanto riguarda gli anticorpi bispecifici, ad oggi EMA ha approvato la commercializzazione di tre terapie: *teclistamab*, *talquetamab* e *elranatamab*, i cui nomi commerciali sono rispettivamente Tecvayli, Talvey e Elrexio. Le prime di ogni categoria a ricevere l'approvazione per l'immissione in commercio dall'EMA sono state: *ide-cel* nel 2021 [8] e *teclistamab* nel 2022 [9].

Queste sono anche le uniche due terapie ufficialmente rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in Italia. L'indicazione con cui sono state inizialmente approvate per la commercializzazione e che permette il loro rimborso è la stessa: pazienti adulti con MM recidivante o refrattario che abbiano ricevuto almeno 3 precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia [10,11]. Nelle Tabelle 1 e 2 sono riportate rispettivamente tutte le terapie CAR-T e tutti gli anticorpi bispecifici ad oggi approvati dall'EMA, con dettagli riguardanti gli anni di approvazione e il loro stato di rimborso in Italia, stabilito dall'AIFA.

Come indicato in Tabella 1, *ide-cel* ha ricevuto da parte dell'EMA nel Marzo 2024 un'estensione dell'indicazione d'uso [12], secondo la quale è sufficiente aver ricevuto almeno 2 precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, per ricevere la terapia. Tuttavia, questa estensione non è ancora stata approvata per il rimborso in Italia e le schede di monitoraggio dei registri AIFA riportano solo prima indicazione [13]. Per quanto riguarda *cilta-cel*, anche quest'ultima ha ricevuto nell'Aprile 2024 un'estensione dell'indicazione di uso da parte dell'EMA, la quale autorizza l'utilizzo nei pazienti che hanno ricevuto almeno 1 precedente terapia, inclusi un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma, e che risultato refrattari a lenalidomide [14]. Anche in questo caso, in Italia solo la prima indicazione risulta secondo la Gazzetta Ufficiale in classe Classe C (nn), cioè un farmaco non ancora valutato ai fini della rimborsabilità [15].

Tabella 1. – Terapie CAR-T con indicazione nel MM approvate dall'EMA e stato di rimborso da parte dell'AIFA

CAR-T	INDICAZIONI	INDICAZIONI AUTORIZZATE (EMA)	RIMBORSO SSN (GU)
<i>ide-cel</i> (ABECMA)	Pazienti adulti con MM recidivante o refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	Agosto 2021	Febbraio 2024
	Pazienti adulti con MM recidivante o refrattario che abbiano ricevuto almeno due precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	Marzo 2024	-
<i>cilta-cel</i> (CARVYKTI)	Pazienti adulti con MM recidivante e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	Maggio 2022	-
	Pazienti adulti con MM recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, inclusi un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma, nei quali si è verificata progressione della malattia durante l'ultima terapia e sono refrattari a lenalidomide.	Aprile 2024	-

Tabella 2. – Anticorpi bispecifici con indicazione nel MM approvati dall'EMA e stato di rimborso da parte dell'AIFA

Anticorpo bispecifico	INDICAZIONI	INDICAZIONI AUTORIZZATE (EMA)	RIMBORSO SSN (GU)
<i>teclistamab</i> (TECVAYLI)	Pazienti adulti affetti da MM recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	Agosto 2022	Settembre 2024
<i>talquetamab</i> (TALVEY)	Pazienti adulti affetti da MM recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	Agosto 2023	-
<i>elranatamab</i> (ELREXFIO)	Pazienti adulti affetti da MM recidivato e refrattario, che abbiano ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e abbiano dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia.	Dicembre 2023	-

4. Eventi avversi e popolazioni speciali nelle terapie CAR-T

L'uso delle terapie CAR-T non è privo di eventi avversi. In particolare, nella popolazione adulta, fra gli eventi avversi più comunemente riscontrati è importante citare la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e le reazioni avverse neurologiche (quali afasia, encefalopatia e sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)), entrambe osservate frequentemente nella popolazione sottoposta a terapie con cellule CAR-T, sebbene con variabilità nella manifestazione. Ad esempio, secondo i documenti prodotti dall'EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>) indicanti le caratteristiche del prodotto (RCP del farmaco) vengono elencate specifiche avvertenze speciali e precauzioni di impiego in particolari popolazioni, perché maggiormente soggette ad eventi avversi o perché bisognose dell'infusione di cellule CAR-T in tempo utile, oppure ancora per mancanza di informazioni sufficienti sul profilo di rischio/benefico. Fra le popolazioni speciali nella popolazione adulta si annoverano:

- pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) poiché l'esperienza clinica è limitata;
- pazienti con malattia in rapida progressione;
- pazienti con malattie concomitanti quali: patologie attive del sistema nervoso centrale o con funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata, poiché maggiormente esposti alle reazioni avverse;
- pazienti con linfoma primitivo del SNC o con leucemia o linfoma con coinvolgimento attivo del SNC, poiché l'esperienza clinica è limitata ed il rapporto rischio/beneficio non è stato ancora stabilito;
- pazienti anziani, poiché vi è un'esperienza clinica limitata.

Fra i pazienti con malattia in rapida progressione, nel caso del MM si fa particolarmente riferimento a:

- pazienti che presentano anomalie citogenetiche ad alto rischio,
- o uno stadio III della malattia secondo il Revised International Staging System,
- oppure la presenza di plasmocitoma extramidollare.

Inoltre, fra gli eventi avversi emersi durante le sperimentazioni cliniche, occorre anche citare l'insorgenza di tumori secondari. Questi eventi, meno frequenti rispetto a CRS o alle reazioni avverse neurologiche secondo quanto emerso dalle sperimentazioni, sono stati portati alla luce da ulteriori indagini post marketing svolte dalla FDA già a partire dal 2023 [16], secondo le quali si rende necessario un monitoraggio più minuzioso che potrebbe comportare una rivalutazione delle stime di rischio/beneficio calcolate.

L'FDA ad oggi ha determinato che il grave rischio di tumori secondari riguarda tutte le terapie CAR-T dirette contro BCMA e CD19. Pertanto, a gennaio 2024, l'FDA ha avviato modifiche alla etichettatura relativa alla sicurezza [17].

5. Eventi avversi e popolazioni speciali negli anticorpi bispecifici

Sebbene il profilo di sicurezza degli anticorpi bispecifici sia sicuramente migliore rispetto a quello delle terapie CAR-T, anche l'uso di tali terapie non è privo di eventi avversi. Infatti, fra gli eventi avversi più impattanti si cita anche in questo caso la CRS, e proprio al fine di ridurre il rischio di CRS, il trattamento con anticorpi bispecifici, nella prima fase, segue uno schema posologico incrementale.

Oltre alla CRS anche le tossicità neurologiche, inclusa ICANS, sono osservate a seguito di esposizione ad anticorpi bispecifici.

Tuttavia, a differenza delle terapie CAR-T, gli anticorpi bispecifici non presentano in linea generale specifiche avvertenze o precauzioni di impiego in particolari popolazioni, oltre al rischio di infezioni, riattivazione del virus dell'epatite B, ipogammaglobulineamia, neutropenia, comuni anche alle terapie CAR-T.

6. Modalità di somministrazione e costi delle terapie CAR-T e degli anticorpi bispecifici

Le terapie CAR-T e gli anticorpi bispecifici, presentano modalità di somministrazione molto diverse. Nel primo caso il trattamento consiste nella somministrazione in infusione di una singola dose; nel secondo caso il trattamento, somministrato sottocute, segue uno schema incrementale, che prevede una somministrazione a dosi ridotte nei primi giorni, per arrivare alla dose di mantenimento, che verrà somministrata su base settimanale o bisettimanale, fino a progressione di malattia oppure alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Nel caso della terapia CAR-T ad oggi rimborsata dal SSN, *ide-cel*, questa ha un costo pari a 350.000,00€ (prezzo al pubblico, IVA inclusa) e 577.644,41€ (prezzo ex-factory, IVA esclusa) [10]. Per quanto riguarda gli anticorpi bispecifici, nel caso del *teclistamab*, questo ha prezzo che varia in base al dosaggio: 1FL da 3 ML da 10MG/ML, prezzo ex-factory, 904,98€ (prezzo al pubblico IVA inclusa, 1.493,58€); 1FL dal 1,7ML da 90MG/ML, prezzo ex-factory 4.615,38€ (prezzo al pubblico IVA inclusa, 7.617,22€) [11]. I prezzi riportati sono quelli ufficiali e non tengono conto di eventuali scontistiche confidenziali.

IDENTIFICAZIONE DELLA POPOLAZIONE ELEGGIBILE

1. Stima della popolazione con mieloma multiplo eleggibile a *ide-cel* e *teclistamab* dai dati di letteratura

Il MM rappresenta circa il 10% di tutte le neoplasie ematologiche [18-19], esso origina dalle plasmacellule monoclonali che proliferano e si espandono al livello del midollo emopoietico provocando un danno all'organismo [20]. Generalmente il MM viene diagnosticato in tarda età, infatti circa il 30% dei pazienti ha più di 75 anni alla diagnosi. In Italia, secondo quanto stimato nei Rapporti annuali Aiom Airtum "I numeri del cancro in Italia", più di 5000 nuovi casi di MM vengono diagnosticati ogni anno [21], sebbene

da diversi anni ormai si stima un numero di nuovi casi costante. Una valutazione ottenuta tramite analisi *ad hoc* effettuate attraverso i flussi amministrativi regionali, fra il 2013 e il 2017, ha stimato una media di nuove diagnosi pari a 432 nella Regione Lazio. Secondo uno studio osservazionale italiano di recente pubblicazione, un gruppo di pazienti con nuova diagnosi fra il 2011 e il 2021, sono stati seguiti per un tempo di follow-up mediano pari a 48.7 mesi (circa 4 anni) [22]. Al termine del follow-up, l'11% dei pazienti ha raggiunto una quarta linea. Percentuale simile, pari al 15% proviene da uno studio internazionale precedente e che ha coinvolto anche un centro italiano [23]. Secondo l'indicazione ad oggi autorizzata e rimborsata nel MM, il paziente può essere trattato con la terapia CAR-T o anticorpo bispecifico, se oltre ad aver ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti, risulta essere triple-class exposed (TCE), cioè trattato con 3 tipi di farmaci specifici: un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38.

Per ottenere la stima teorica dei pazienti potenzialmente eleggibili, occorre prima di tutto stimare quanti pazienti ricevono una quarta linea di terapia, che risultano, a partire dalla media delle percentuali indicate, 56. Di questi, per ottenere una stima conservativa, occorre stimare la porzione che diventa TCE nella terapia corrente e la parte che risultava TCE già dalla linea di terapia precedente, quindi la terza. Per questo passaggio, sono state prese in considerazione le percentuali riportate in un recente articolo [24]. In tale lavoro è stata calcolata la percentuale di pazienti che risultava TCE per linea di terapia ricevuta.

Alla luce delle percentuali dedotte dalla letteratura e riportate schematicamente nella Tabella 3 è possibile prevedere 25 pazienti annui con MM (5.8% delle nuove diagnosi), potenzialmente eleggibili a *ide-cel* o *teclistamab*.

Tuttavia, per perfezionare la stima occorre tenere in considerazione anche altri aspetti, inclusi i criteri clinici di eleggibilità alla terapia descritti nelle schede di monitoraggio AIFA e lo stato di salute del paziente. Infatti, nella scheda di monitoraggio AIFA (Schede 1 e 2 in Allegato), si riscontrano 2 principali fattori che restringono maggiormente la popolazione eleggibile a *ide-cel*, ma non a *teclistamab*. Questi fattori sono: il Performance Status (ECOG) del paziente e l'aspettativa di vita. Nel caso di *ide-cel* l'ECOG deve essere compreso fra 0 e 1, mentre per *teclistamab* fra 0 e 2; l'aspettativa di vita richiesta per il trattamento con *ide-cel* è almeno di 12 settimane, criterio non richiesto per *teclistamab*.

Questi e altri aspetti che risultano rilevanti per la definizione della popolazione ideale eleggibile al trattamento sono stati approfonditi nel paragrafo successivo.

Tabella 3. Stima dei soggetti con MM potenzialmente eleggibili a *ide-cel* e *teclistamab* nella regione Lazio

Media delle nuove diagnosi di MM nel Lazio fra il 2013 e il 2017
432
11-15% riceve una quarta linea di terapia
56
45% dei quali risultano TCE
25

2. Influenza della variabilità dei parametri sul calcolo della stima

Considerando che la variabilità legata ad alcuni parametri può far oscillare la stima complessiva, questa è stata ricalcolata modificandoli. Nello specifico si è tenuto conto di:

- numero di nuovi casi di MM riportati da AIRTUM in I numeri del cancro in Italia 2020 [21], nel quale documento vengono stimati un totale di 5.759 nuovi casi annuali. Poiché la popolazione della regione Lazio corrisponde a circa il 10% della popolazione nazionale, è possibile far corrispondere a 576 i nuovi casi di MM nel Lazio per lo stesso anno, a fronte di un valore nazionale pari a 5.759;
- la percentuale di pazienti con diagnosi di MM che raggiunge la quarta linea di terapia. Una misura importante che viene considerata nella stima dei pazienti che raggiunge linee di terapia successive alla prima è il tasso di abbandono (*attrition rate*). Esistono diverse definizioni, ma la più comune descrive questa misura come la proporzione di pazienti che ricevuta una determinata linea di terapia non riceve la successiva, a causa del decesso, o anche a seguito di progressione della malattia. Alcuni studi focalizzati sul MM e sui percorsi terapeutici intrapresi dai pazienti dopo la diagnosi, riportano un tasso di abbandono più basso fra i pazienti che hanno effettuato il trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) rispetto quelli che non lo hanno ricevuto, indicando complessivamente dei tassi di sopravvivenza e risposta al trattamento migliori fra gli individui sottoposti a ASCT [22, 25, 26]. Ad esempio, in uno studio è stato valutato il tasso di abbandono fra pazienti con MM che hanno ricevuto almeno una linea di terapia, divisi per quelli che hanno o meno ricevuto ASCT durante il loro percorso terapeutico [25], ed è emerso che il tasso di abbandono fra i pazienti che hanno ricevuto una terza linea di terapie e che avrebbero dovuto riceverne una quarta, era pari a 86.5% e 65.5% rispettivamente per quelli senza e con ASCT, quindi una proporzione pari al 13.5% e 34.5% dei pazienti iniziali ha ricevuto effettivamente la quarta linea di terapia. In un altro studio [26], che parte invece da pazienti con nuova diagnosi, è stato visto che il tasso di abbandono era pari a 85.3% e 70.5%, rispettivamente nei pazienti che non hanno ricevuto ASCT e quelli che lo hanno

ricevuto, quindi una proporzione di 14.7% e 29.5% dei pazienti riceve effettivamente 4 o più linee di terapia.

Attualmente, le linee guida ESMO per la diagnosi, trattamento e follow-up dei pazienti con MM, indicano il trapianto come trattamento raccomandato in prima linea, per i pazienti *fit* con età inferiore ai 70 anni e senza comorbidità [27]. In due studi italiani osservazionali è stato riportato che rispettivamente il 41% e il 48% dei pazienti coinvolti ha ricevuto ASCT successivamente alla diagnosi [22, 28], quindi intorno al 45% dei pazienti riceve ASCT durante il suo percorso terapeutico. Tuttavia, l'efficacia del trapianto è influenzata anche dal momento in cui viene effettuato, e in prima linea è considerato lo standard, anche perché nelle linee successive la sua efficacia potrebbe risentirne. Tenendo conto di tutte queste osservazioni è possibile ipotizzare che la proporzione di pazienti che riceve una quarta linea possa posizionarsi sul valore più alto del range, cioè 15%, anziché sul centroide 13%.

Applicando separatamente questi 2 parametri: 576 nuovi casi di MM da AIRTUM (Parametro 1), 15% di pazienti con diagnosi di MM raggiunge la quarta linea di terapia (Parametro 2); sono state ottenute le seguenti stime complessive:

- Modificando solo il Parametro 1: 34 (5,9% dei nuovi casi annuali);
- Modificando solo il Parametro 2: 29 (6,7% dei nuovi casi annuali);
- Modificando entrambi i Parametri: 39 (6,8% dei nuovi casi annuali).

3. Aspetti rilevanti per definire la popolazione con mieloma multiplo ideale eleggibile al trattamento con *ide-cel* o *teclistamab*

Dall'analisi della letteratura, emergono i seguenti aspetti:

1. In pazienti con MM, le CAR-T risultano più efficaci rispetto agli anticorpi bispecifici, in termini di profondità e durata della risposta. Tuttavia, il profilo di sicurezza delle CAR-T è più impegnativo, con effetti avversi più rilevanti come la CRS e la ICANS [29-31]. Come descritto nella recente metanalisi di Liang e colleghi [29], la maggiore efficacia delle CAR-T sembra dipendere da una CAR-T in particolare, *cilta-cel*, attualmente non ancora rimborsata in Italia.

In particolare, nella metanalisi, vengono confrontate le terapie CAR-T e gli anticorpi bispecifici secondo esiti di efficacia e sicurezza, quali: Complete Response rate-esito principale e Overall Response rate-esito secondario; CRS rate, CRS rate almeno di grado 3, anemia e neutropenia rate (grado 3 o più).

I risultati di efficacia ottenuti sono i seguenti:

CAR-T vs anticorpi bispecifici:

- Complete Response rate [0.54 (95% CI 0.42–0.69) vs 0.35 (95% CI 0.30–0.41)], statisticamente significativa;
- Overall Response rate [0.83 (95% CI 0.76–0.90) vs 0.65 (95% CI 0.59–0.71)], statisticamente significativa.

Ide-cel vs *cilta-cel*:

- Complete Response rate [0.37 (95% CI 0.32–0.41) vs 0.77 (95% CI 0.71–0.84)], statisticamente significativa;
- Overall Response rate [0.73 (95% CI 0.68–0.77) vs 0.91 (95% CI 0.83–0.99)], statisticamente significativa.

Dalla revisione sono inoltre stati estrapolati, e messi a confronto, i dati di efficacia relativi a *ide-cel* e *teclistamab*:

- Complete Response rate [0.37 (95% CI 0.32–0.41) vs 0.39 (95% CI 0.32–0.47)], non significativa;
- Overall Response rate [0.73 (95% CI 0.68–0.77) vs 0.63 (95% CI 0.55–0.70)], non significativa.

I risultati di sicurezza ottenuti sono i seguenti:

CAR-T vs anticorpi bispecifici:

- CRS rate [0.83 (95% CI 0.70–0.97) vs 0.59 (95% CI 0.43–0.74)], statisticamente significativa;
- CRS di grado almeno 3 [0.07 (95% CI 0.03–0.14) vs 0.01 (95% CI 0.00–0.02)], statisticamente significativa;
- anemia rate [0.55 (95% CI 0.47–0.62) vs 0.34 (95% CI 0.28–0.40)], statisticamente significativa;
- neutropenia rate [0.88 (95% CI 0.81–0.95) vs 0.48 (95% CI 0.30–0.67)], statisticamente significativa.

Ide-cel vs *cilta-cel*:

- CRS rate [0.87 (95% CI 0.84–0.90) vs 0.90 (95% CI 0.77–1.00)], non significativa;
- CRS di grado almeno 3 [0.05 (95% CI 0.03–0.07) vs 0.06 (95% CI 0.01–0.43)], non significativa;
- anemia rate [0.55 (95% CI 0.49–0.62) vs 0.50 (95% CI 0.35–0.74)], non significativa;
- neutropenia rate [0.84 (95% CI 0.76–0.93) vs 0.94 (95% CI 0.90–0.99)], non significativa.

Dalla revisione sono inoltre stati estrapolati, e messi a confronto, i dati di sicurezza relativi a *ide-cel* e *teclistamab*:

- CRS rate [0.87 (95% CI 0.84–0.90) vs 0.72 (95% CI 0.65–0.79)], statisticamente significativa;
- CRS di grado almeno 3 [0.05 (95% CI 0.03–0.07) vs 0.01 (95% CI 0.00–0.03)], non statisticamente significativa;
- anemia rate [0.55 (95% CI 0.49–0.62) vs 0.37 (95% CI 0.30–0.45)], statisticamente significativa;
- neutropenia rate [(0.84 (95% CI 0.76–0.93) vs 0.64 (95% CI 0.56–0.72)], statisticamente significativa.

Per quanto riguarda le caratteristiche delle popolazioni degli studi che sono stati presi in esame per *ide-cel* e *teclistamab*, queste sono complessivamente simili in alcuni aspetti, ma differiscono in altri. Nel caso di *ide-cel* si tratta di 3 studi con una popolazione in media composta da 148 individui che prima di ricevere *ide-cel* ha ricevuto un numero medio di linee di terapia pari a 5. Nel caso di *teclistamab* lo studio preso in esame riguarda una popolazione di 165 individui, trattati con un numero medio di linee

di terapia precedenti pari a 5. Emergono invece delle differenze rispetto alla presenza di popolazioni speciali nei diversi studi. Infatti, mentre nei 3 studi su *ide-cel* la porzione di pazienti con anomalie citogenetiche ad alto rischio varia da 27.4% a 35% e quella con malattia extramidollare varia da 24% a 39%, queste percentuali risultano inferiori nello studio con *teclistamab* e sono rispettivamente pari a 25.7% e 17%. Queste differenze, soprattutto la diversa presenza di individui con malattia extramidollare, potrebbero aver ridotto l'efficacia e la sicurezza di *ide-cel* quando confrontata con quelle mostrate da *teclistamab*.

2. Aspetti emersi dalla revisione della letteratura di Mancuso et al., 2025 [32] riguardante i trattamenti del MM con CAR-T:

- L'età e le caratteristiche ad alto rischio (e.g., condizioni citogenetiche e malattia extra-midollare), non dovrebbero essere criteri di esclusione, poiché questi pazienti potrebbero comunque beneficiare della terapia con *ide-cel*. Tuttavia, la terapia con CAR-T non è in grado di superare l'impatto prognostico negativo di queste caratteristiche sfavorevoli.
- I pazienti con gravi malattie neurologiche potrebbero essere più adatti a un trattamento con anticorpi bispecifici, poiché il rischio di neurotossicità è minimo.
- Dati recenti indicano che *ide-cel* ha portato a miglioramenti significativi e rilevanti nei sintomi, nel funzionamento fisico, nella *fatigue* e nello stato di salute generale dei pazienti TCE. Questi risultati sembrano superiori a quelli ottenuti con altre terapie promettenti, inclusi gli anticorpi bispecifici, e sono probabilmente legati alla somministrazione "one-shot" delle CAR-T.
- Tuttavia, da un punto di vista di guarigione, i risultati rimangono modesti rispetto alle attuali strategie terapeutiche. Questo ha suggerito l'introduzione di strategie post-infusionali che sta portando a nuovi approcci per modulare l'attività post-infusione delle cellule CAR-T in vivo e per potenziare le risposte immunitarie anti-MM secondarie.
- Rispetto ad altri farmaci prodotti a livello industriale, inclusi gli anticorpi bispecifici come il *teclistamab*, la terapia CAR-T, inclusa *ide-cel*, richiedendo una preparazione personalizzata per ciascun paziente, comporta notevoli difficoltà logistiche (e.g., il lungo periodo richiesto per la produzione, le rigide normative riguardanti l'uso delle terapie CAR-T, l'accreditamento dei centri clinici). Inoltre, la necessità di ricoveri ospedalieri prima, durante e dopo l'infusione ha finora ostacolato la possibilità di un accesso più ampio a queste terapie.
- Sono noti gli elevati costi associati alle terapie CAR-T, soprattutto se si considerano i costi relativi a tutti i pazienti, non solo quelli che verranno effettivamente infusi. Tuttavia, è importante notare che le CAR-T richiedono spese una tantum, mentre i costi delle terapie croniche, come gli anticorpi bispecifici, vengono semplicemente dilazionati nel tempo, ma rimangono comunque elevati.

A completamento dei risultati emersi dalle revisioni della letteratura, è stata prodotta una sintesi dei risultati provenienti da studi primari/registrativi e osservazionali. Si rimanda all'Allegato (Tabelle A1-A6) per una visione più completa della ricerca effettuata.

4. Percorso

I pazienti candidati oggi a questo trattamento sono persone in attesa di una quarta linea di terapia, con un percorso terapeutico precedente difficile e datato di lunga durata che necessitano di una terapia adeguata ed in tempi rapidi. La precocità della diagnosi e l'individuazione del paziente adatto sono fasi fondamentali per una corretta riuscita del processo e possono contribuire ad ottenere un esito positivo. L'impiego di questo tipo di trattamento non può essere destinato a pazienti che si trovano in condizioni di malattia fortemente debilitanti, in quanto si associa ad un elevato rischio di complicanze gravi e senza significativo impatto sulla malattia recidiva di malattia. La prontezza e l'organizzazione nel mettere in atto la procedura per le cellule CAR-T è quindi fondamentale, considerando che si sta parlando di terapie peri tempi di preparazione dei CAR-T cui sono necessari dei tempi di preparazione piuttosto lunghi.

Questo viene reso possibile mettendo in atto una stretta collaborazione tra i Centri Spoke, che individuano il paziente, e i centri Hub che, con l'aiuto di un apposito algoritmo possono identificare il paziente candidato a terapia con cellule CAR-T.

Si riportano le raccomandazioni del comitato di immunoterapia IMWG 2024 su terapie di reindirizzamento delle cellule T TCRT:

- Non ci sono controindicazioni a precedenti terapie con anti CD38, IMiDs, PI. Se utilizzata come "holding therapy" prima della raccolta delle cellule T, si consiglia una sospensione di 2 settimane tra l'ultima dose di agente convenzionale e l'aferesi di cellule mononucleate per la produzione di cellule CAR T.
- Se possibile, evitare la raccolta di cellule mononucleate per la produzione di cellule CAR T in pazienti che ricevono un BsAb. In ogni caso, avere un periodo di almeno 4 settimane di washout tra l'ultima dose di BsAb e l'aferesi o in alternativa, se possibile, prendere in considerazione la raccolta di cellule T prima dell'inizio del BsAb.
- Viene consigliato di evitare le alte dosi di agenti alchilanti e bendamustina in pazienti per i quali la successiva terapia è verosimilmente rappresentata da CAR-T e/o anticorpi bispecifici.
- Viene suggerito di valutare una terapia ponte dopo aferesi per CAR-T in pazienti con elevato carico di malattia o alto rischio di sviluppare complicanze da mieloma durante le 4-6 settimane di produzione delle cellule. La terapia ponte ideale dovrebbe utilizzare farmaci a cui i pazienti non abbiano manifestato resistenza in precedenti linee di terapia, essere breve ed avere un basso rischio di complicanze infettive e citopenie.
- Viene consigliato di effettuare CAR-T anti BCMA in prima istanza e non successivamente ad una precedente terapia anti-BCMA

- Supponendo la parità di accesso, nei pazienti potenziali candidati sia alle cellule T BCMA CAR che a BsAb, si suggerisce, allo stato attuale, di effettuare prima la terapia con cellule CAR-T, considerando il maggiore intervallo libero da trattamento post-CAR-T. Tuttavia, sulla base della rapida evoluzione delle terapie, questo dato potrebbe esser rivisto, soprattutto in popolazioni specifiche.
- Per i pazienti con malattia in rapida progressione procedere con BSAb per un accesso al trattamento più rapido, in considerazione del tempo necessario per la produzione delle CAR-T e le possibili complicanze legate alla necessaria terapia ponte.
- Sia l'immunoterapia mirata al BCMA che al GPRC5D sono sicure e attive nei pazienti già trattati con CAR- T anti BCMA, anche se le risposte risultano meno frequenti e durature rispetto ai pazienti non precedentemente trattati
- Per pazienti che progrediscono durante o subito dopo BsAb anti-BCMA si suggerisce una terapia con diverso meccanismo d'azione o immunoterapia mirata ad un diverso target.

Verranno create due liste consecutive: una Lista candidati (L-Cand) contenente i pazienti presentati dai centri Spoke tramite piattaforma, ed una Lista eleggibili (L-Elegg) in cui possano accedere i pazienti provenienti dalla L-Cand che vengano ritenuti idonei a trattamento dopo valutazione da parte del centro hub. Verranno definiti da parte del Comitato di Indirizzo i criteri di assegnazione dei pazienti della L-Elegg ai vari centri hub. Sulla base di tali criteri il **Comitato di Indirizzo** dovrà formulare dei principi di prioritizzazione dei pazienti eleggibili in modo da ottenere una lista attiva di pazienti che potrà accedere alle terapie con CAR-T. È possibile prevedere una sospensione del paziente, successiva all'inclusione nella L-Elegg, per mutate condizioni cliniche. Il periodo di sospensione non contribuisce al computo delle tempistiche di liste di attesa lasciando di fatto il paziente in 'stand-by'. Il percorso di cura tiene conto anche dei pazienti che in quanto non candidabili o non eleggibili possono essere indirizzati verso protocolli di ricerca per indicazioni terapeutiche non ancora registrate. È necessaria l'identificazione della figura di un coordinamento regionale dei **CAR-T manager** (idealmente uno per centro HUB). Tali figure dovranno anche avere funzioni di data-managing, gestione della piattaforma, aggiornamento date e campi durante il CAR-T journey sulla base delle informazioni ricevute dal comitato di indirizzo. Il CAR-T manager garantisce follow-up del paziente sulla piattaforma.

5. Commento

Nel complesso, tenendo in considerazione le evidenze emerse sia dall'analisi della letteratura che dai documenti regolatori, la stima della popolazione eleggibile su base annuale corrispondente a 25 pazienti, racchiude un gruppo di pazienti con caratteristiche diverse, alcuni dei quali potrebbero beneficiare maggiormente della terapia CAR-T piuttosto che dell'anticorpo bispecifico, o il contrario. Per questo motivo, a parità di indicazione, è importante identificare quegli aspetti capaci di indirizzare nella scelta.

Il presente report ha permesso di portare alla luce alcuni elementi potenzialmente chiave che partono dalle evidenze riguardanti: **l'efficacia, la sicurezza e la logistica legata alla gestione delle due terapie, *ide-cel* e *teclistamab*.**

I due trattamenti mostrano nel complesso un'efficacia paragonabile, mentre *ide-cel* da un punto di vista della sicurezza risulta molto più impattante rispetto a *teclistamab*. Questo impatto maggiore da un punto di vista della sicurezza, si traduce soprattutto in una maggiore gravità con cui gli eventi avversi, quali CRS e neurotossici, si presentano. Le osservazioni riguardanti la sicurezza delle due terapie, sono da affiancare agli aspetti logistici legati alla loro somministrazione. Il *teclistamab*, rispetto a *ide-cel*, essendo un prodotto a livello industriale e pronto all'uso, garantisce un accesso immediato alla terapia e supera quindi i limiti imposti da *ide-cel*, che richiede invece una preparazione personalizzata. Inoltre, la somministrazione cronica oltre a ridurre l'impatto degli eventi avversi, permette un trattamento graduale della malattia.

Conseguentemente, sia i pazienti con malattia meno aggressiva, sia quelli che non possono tollerare il profilo di tossicità elevato delle terapie CAR-T, perché ad esempio particolarmente compromessi dalla malattia o con gravi malattie neurologiche, potrebbero beneficiare maggiormente di terapie 'pronte all'uso', come gli anticorpi bispecifici.

APPROFONDIMENTI E SVILUPPI

Sebbene attualmente risultino rimborsate nel MM in Italia solo *ide-cel*, come terapia CAR-T, e *teclistamab*, come anticorpo bispecifico, risulta utile ai fini di questo report, fare un cenno a quali implicazioni potrebbero avere nel calcolo della stima della popolazione eleggibile, le eventuali approvazioni al rimborso delle estensioni delle indicazioni sia di *ide-cel* che di *cilta-cel*. Partendo dalle estensioni delle indicazioni approvate dall'EMA, si è ottenuta la stima della popolazione potenzialmente eleggibile, per entrambe le terapie CAR-T, sempre a partire dalle informazioni raccolte dalla letteratura [19-24, 33].

In particolare, dall'analisi preliminare fatta a partire dai dati raccolti dalla letteratura, in caso di rimborso dell'estensione dell'indicazione di *ide-cel* (Tabella 1), la popolazione eleggibile passerebbe da 5.8% circa 10% dei nuovi casi annuali. Se invece fosse approvata per il rimborso l'estensione dell'indicazione di *cilta-cel* (Tabella 1), la percentuale della popolazione eleggibile supererebbe il 25%.

Per quanto riguarda gli anticorpi bispecifici, AIFA ha recentemente approvato il rimborso per *talquetamab* [34].

In conclusione, da una parte entrambe le estensioni delle terapie CAR-T comporterebbero un incremento della popolazione potenzialmente eleggibile. Inoltre, la possibilità di somministrare la terapia più precocemente rispetto alla diagnosi, potrebbe ridurre notevolmente l'impatto degli eventi avversi delle terapie CAR-T, riguardando probabilmente pazienti più giovani e che hanno subito un numero di recidive inferiori. In aggiunta, come mostrano dalla letteratura [29], *cilta-cel*, a parità di eventi avversi, ha un'efficacia notevolmente maggiore rispetto a *ide-cel*, e quindi anche rispetto a

teclistamab. Infine, anche il futuro rimborso di altri anticorpi bispecifici, con indicazioni competitor rispetto a quelle del *teclistamab*, potranno influire nel calcolo della stima. Quindi, nell'ottica di una valutazione continua e costante delle terapie innovative nel campo del MM, tutti questi elementi mettono in luce la necessità di continuare a rivalutare e aggiornare i risultati osservati finora.

Copia

CRITERI DI PRIORITIZZAZIONE

Il comitato di indirizzo, sulla base dei dati clinici e di letteratura, oltre al soddisfacimento dei criteri di inclusione stabiliti da AIFA definisce i seguenti criteri di priorità dei pazienti con MM eleggibili a terapia con ide-cel o teclistamab all'interno della regione Lazio, criteri che riguardano i pazienti in pre-linfocitoafèresi

INDICAZIONE TERAPEUTICA

Trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

CAR-T

CRITERI AIFA**

ANTICORPI BISPECIFICI

CRITERI AIFA**

PAZIENTE NON ELEGGIBILE *

CRITERI AGGIUNTIVI DI CUI TENER CONTO PER LA PRIORITIZZAZIONE***

- ✓ Età – indicativamente - non superiore a 70-75 anni e comunque in associazione ad una valutazione sullo stato di fragilità
- ✓ Storia pregressa di infezioni.

- ✓ Età, – indicativamente - superiore a 75 anni e comunque in associazione ad una valutazione sullo stato di fragilità
- ✓ Malattia ad alto rischio biologico e clinico;
- ✓ Progressione rapida di malattia secondo criteri IMWG;
- ✓ Presenza di una malattia extra-midollare;
- ✓ Citogenetica high risk (HR)

- ✓ Aspettativa di vita < 1 mese
- ✓ Comorbidità cardiologiche e metaboliche;
- ✓ Rischio infettivo elevato;
- ✓ Scarsa compliance;
- ✓ Problematiche logistiche che impediscano un'adeguata sorveglianza clinica del paziente inclusa assenza di caregivers.

* Paziente da indirizzare a terapie sperimentali, usi compassionevoli o palliazioni

** Vedi scheda Allegata specifica per CAR-T o anticorpi B-Specifici

*** **Tali criteri saranno soggetti a periodica revisione sulla base della letteratura scientifica e dell'esperienza maturata all'interno del Gruppo di indirizzo regionale**

BIBLIOGRAFIA

1. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. Vol. 94, American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. S3–9.
2. Berrien-Elliott MM, Jacobs MT, Fehniger TA. Allogeneic natural killer cell therapy [Internet]. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/141/8/856/2035130/blood_bld-2022-016200-c-main.pdf
3. Hadiloo K, Taremi S, Heidari M, Esmaeilzadeh A. The CAR macrophage cells, a novel generation of chimeric antigen-based approach against solid tumors. Biomark Res [Internet]. 2023 Nov 28;11(1):103. Available from: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-023-00537-x>
4. Xu Y, Lee J, Tran C, et al. Production of bispecific antibodies in "knobs-into-holes" using a cell-free expression system. MAbs. 2015;7(1):231-242. doi:10.4161/19420862.2015.989013
5. Xu H, Cheng M, Guo H, Chen Y, Huse M, Cheung NK. Retargeting T cells to GD2 pentasaccharide on human tumors using Bispecific humanized antibody. Cancer Immunol Res. 2015;3(3):266-277. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0230-T
6. Zhang X, Yang Y, Fan D, Xiong D. The development of bispecific antibodies and their applications in tumor immune escape. Exp Hematol Oncol. 2017;6:12. Published 2017 May 2. doi:10.1186/s40164-017-0072-7
7. Sun Y, Yu X, Wang X, et al. Bispecific antibodies in cancer therapy: Target selection and regulatory requirements. Acta Pharm Sin B. 2023;13(9):3583-3597. doi:10.1016/j.apsb.2023.05.023
8. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
9. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>
10. GU n.32 del 8-2-2024
11. GU n.221 del 20-09-2024
12. Abecma: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorization. Accesso in data 06.03.2025
13. <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>. Accesso in data 06.03.2025
14. Carvykti: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorization. Accesso in data 06.03.2025
15. GU n. 264 del 11-11-2024
16. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous>. Accesso in data 06.03.2025
17. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed>. Accesso in data 06.03.2025
18. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-1107. doi:10.1002/ajh.26590.
19. Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, et al "International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma" Lancet Oncol. 2024 May;25(5): e205-e216. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00043-3

20. Costa LJ, Banerjee R, Mian H et al "International myeloma working group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma" *Leukemia* 2025 Mar;39(3):543-554. doi: 10.1038/s41375-024-02482-6.
21. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020
22. Morè S, Corvatta L, Manieri MV, Olivieri A, Offidani M. Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre. *Br J Haematol.* 2023;201(3):432-442. doi:10.1111/bjh.18658.
23. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175(2):252-264. doi:10.1111/bjh.14213
24. Martínez-Lopez J, Bailey A, Lambert A, et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and disease burden in patients with multiple myeloma in Europe. *Future Oncol.* 2023;19(31):2103-2121. doi:10.2217/fon-2023-0021
25. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1087. Published 2020 Nov 10. doi:10.1186/s12885-020-07503-y
26. Jimenez-Zepeda VH, Chen G, Shaw E, Farris MS, Cowling T, Tay J. Real-world treatment patterns for patients with newly diagnosed multiple myeloma in Alberta, Canada. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(11):2557-2564. doi:10.1080/10428194.2022.2092852
27. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up [published correction appears in *Hemasphere.* 2021 Mar 31;5(4):e567. doi: 10.1097/HS9.0000000000000567.] [published correction appears in *Hemasphere.* 2021 Nov 29;5(12):e659. doi: 10.1097/HS9.0000000000000659.]. *Hemasphere.* 2021;5(2):e528. Published 2021 Feb 3. doi:10.1097/HS9.0000000000000528
28. Efficace F, Gaidano G, Petrucci MT, et al. Association of IMWG frailty score with health-related quality of life profile of patients with relapsed refractory multiple myeloma in Italy and the UK: a GIMEMA, multicentre, cross-sectional study. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(9):e628-e635. doi:10.1016/S2666-7568(22)00172-6
29. Liang X, Wang Y, Luo B, et al. Comparison of CAR T- cell and bispecific antibody as third- line or later- line treatments for multiple myeloma: a meta-analysis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2024;12:e010064. Doi:10.1136/jitc-2024-010064
30. Kourelis, T., Bansal, R., Berdeja, J., Siegel, D., Patel, K., Mailankody, S., Htut, M., Shah, N., Wong, S. W., Sidana, S., Cowan, A. J., Alsina, M., Cohen, A., Holstein, S. A., Bergsagel, L., Ailawadhi, S., Raje, N., Dhakal, B., Rossi, A., & Lin, Y. (2023). Ethical Challenges with Multiple Myeloma BCMA Chimeric Antigen Receptor T Cell Slot Allocation: A Multi-Institution Experience. *Transplantation and cellular therapy*, 29(4), 255–258. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.01.012>
31. Anderson, L. D., Jr, Dhakal, B., Jain, T., Oluwole, O. O., Shah, G. L., Sidana, S., Perales, M. A., & Pasquini, M. C. (2024). Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Myeloma: Where Are We Now and What Is Needed to Move Chimeric Antigen Receptor T Cells Forward to Earlier Lines of Therapy? Expert Panel Opinion from the

- American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Transplantation and cellular therapy, 30(1), 17–37. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.10.022>
32. Mancuso, K., Barbato, S., Talarico, M., Tacchetti, P., Zamagni, E., & Cavo, M. (2025). Idecabtagene vicleucel (ide-cel) for the treatment of triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma. Expert opinion on biological therapy, 25(1), 27–46. <https://doi.org/10.1080/14712598.2024.2433518>
33. Moribe T, Xu L, Take K, Yonemoto N, Suzuki K. Real-world treatment trends and triple class exposed status in newly diagnosed multiple myeloma patients in Japan: A retrospective claims database study. PLoS One. 2024;19(9):e0310333. Published 2024 Sep 30. doi:10.1371/journal.pone.0310333.
34. <https://www.aifa.gov.it/-/cda-aifa-approva-rimborsabilita-di-6-farmaci-13-02-25#:~:text=Il%20farmaco%20orfano%20che%20sar%C3%A0,malattia%20durante%20l'ultima%20terapia.>

Copia

ALLEGATI**Schede di monitoraggio AIFA**

Scheda 1. ABECMA (Idecabtagene vicleucel)

N	Criterio	Check
1	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	
2	Età maggiore di 18 anni	
3	Performance Status (ECOG) 0 o 1	
4	Aspettativa di vita ≥ 12 settimane	
Se paziente donna		
5	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
Se precedente trapianto allogenico di cellule staminali		
6	Deve essere assente GVHD acuta o cronica attiva	
7	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
8	Deve essere stato effettuato da almeno 4 mesi	
9	Assenza di precedente trattamento con terapia anti-BCMA (incluso CAR-T anti BCMA)	
10	Assenza di trattamenti precedenti con prodotti di terapia genica (ad esclusione di CAR T Out of Specification anti-BCMA)	
11	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV)	
12	Assenza di patologie del sistema nervoso centrale (mieloma con coinvolgimento del SNC o altre patologie pre-esistenti a carico del SNC clinicamente rilevanti, come epilessia, crisi convulsive, paresi, afasia, traumi cerebrali gravi, demenza, Parkinson, patologie cerebrovascolari, patologie cerebellari, psicosi)	
13	Assenza di anamnesi positiva per leucemia plasmacellulare, Macroglobulinemia di Waldenström, Sindrome POEMS, amiloidosi clinicamente rilevante, plasmocitoma solitario	
14	Assenza di trattamento con terapia sistemica immunosoppressiva cronica	
15	Paziente con adeguata funzione renale (clearance della creatinina > 45 ml/min)	
16	Paziente con adeguata funzione epatica (AST e ALT $\leq 2,5$ volte il limite superiore normale per età, bilirubina $\leq 1,5$ mg/dl, a meno che l'aumento bilirubina totale $> 1,5$ mg/dl sia dovuto a sindrome di Gilbert con bilirubina diretta $\leq 1,5 \times$ mg/dl)	
17	Assenza di frazione di eiezione $< 45\%$, storia di scompenso cardiaco di classe III o IV, cardiomiopatia grave non ischemica, infarto, angina instabile, aritmia ventricolare nell'arco dei 6 mesi precedenti	
18	Paziente con adeguata funzione polmonare (saturazione di O ₂ $> 92\%$ in aria ambiente)	

19	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq 1.000/\text{mm}^3$ in assenza di supporto del fattore di crescita, piastrine $\geq 50.000/\text{mm}^3$ in assenza di supporto trasfusionale)	
20	Assenza di valori di INR o PTT > 1.5 volte il limite superiore normale (tranne che se in trattamento con una dose stabile di anticoagulanti per un evento tromboembolico) o anamnesi positiva per emorragia di grado ≥ 2 nell'arco dei 30 giorni precedenti	
21	Paziente non sottoposto a trattamento profilattico di corticosteroidi per via sistemica	
22	Paziente non sottoposto a dosi terapeutiche di corticosteroidi nelle 72 ore prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva	

Copia

Scheda 2. TECVAYLI (Teclistamab)

N	Criterio	Check
1	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	
2	Età maggiore di 18 anni	
Se paziente donna		
3	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
Se precedente trattamento con agente anti-BCMA		
4	Assenza di precedente trattamento con anticorpo monoclonale bispecifico anti-CD3 e anti-BCMA	
Se precedente trapianto allogenico di cellule staminali		
5	Deve essere assente GVHD acuta o cronica attiva	
6	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
7	Deve essere stato effettuato da almeno 6 mesi	
8	Performance Status (ECOG) 0,1 e 2	
9	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV)	
10	Assenza di coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC) oppure assenza di segni clinici di coinvolgimento meningeo da parte della malattia	
11	Assenza di ictus o crisi convulsive o altre patologie neurologiche clinicamente rilevanti nell'arco degli ultimi 6 mesi	
12	Assenza di anamnesi positiva per leucemia plasmacellulare, Macroglobulinemia di Waldenström, Sindrome POEMS, amiloidosi primaria	
13	Assenza di patologie autoimmuni	
14	Assenza di anamnesi positiva per patologia cardiovascolare (come scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV; storia di aritmia ventricolare significativa, sincope o cardiomiopatia grave non ischemica; infarto del miocardio o intervento di by pass aorto-coronarico nell'arco degli ultimi 6 mesi)	
15	Assenza di compromissione polmonare che richiede supplemento di O ₂	
16	Assenza di un'infezione grave attiva	
17	Paziente non sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi attenuati nelle 4 settimane precedenti all'inizio del trattamento	

Tabella A1. Risultati della metanalisi di confronto CAR-T vs Anticorpi bispecifici

Studio	Popolazione	Efficacia	Sicurezza
Liang et al., 2024 [1]	Sono stati inclusi undici studi (3 sugli anticorpi bispecifici e 8 su CAR-T, condotti tra il 2021 e il 2024) che comprendono 1269 pazienti con diagnosi di MM.		
	Studi inclusi per teclistamab: • Moreau et al., 2022	CAR-T vs Anticorpi bispecifici : • ORR CAR T vs anticorpi bispecifici: 0.83 (0.76–0.90) vs 0.65 (0.59–0.71); • CR CAR T vs anticorpi bispecifici: 0.54 (95% CI 0.42–0.69) vs 0.35 (0.30–0.41).	CAR-T vs Anticorpi bispecifici: • CRS: 0.83 (0.70–0.97) vs 0.59 (0.43–0.74); • CRS di grado ≥ 3: 0.07 (0.03–0.14) vs 0.01 (0.00–0.02); • Neutropenia di grado ≥ 3: 0.88 (0.81–0.95) vs 0.48 (0.30–0.67); • Anemia di grado ≥ 3: 0.55 (0.47 0.62) vs 0.34 (0.28 to 0.40).
	Studi inclusi ide-cel: • Munshi et al., 2021 • Rodriguez-Otero et al., 2023 • Lin et al., 2023		

Note. IC: intervallo di confidenza; ORR: proportion of response-evaluable patients with partial response or better; CR: Complete Response; VGPR: Very good partial response; PFS: Porgression-Free Survival; OS: Overall Survival; CRS: Sindrome da rilascio di citochine; ICANS: Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici del sistema immunitario.

Tabella A2. Risultati revisione post-approvazione del teclistamab

Studio	Popolazione	Efficacia	Sicurezza
Qureshi et al., 2024 (Revisione sistematica e metanalisi) [2]	Sono stati inclusi cinque studi (pubblicati tra il 2021 e giugno 2024) che comprendono 661 pazienti con diagnosi di RRMM. Studi inclusi: Moreau et al., 2022; Riedhammer et al., 2024; Mohan et al., 2024; Usmani et al., 2021 ; Dima et al., 2024.	• ORR: 62.8% (95% CI: 58.6–66.8) • VGPR or better: 52.1% (95% CI: 46.8–57.3) • CR or better: 29.5% (95% CI: 21.9–38.4);	
		Efficacia nei pazienti con malattia extramidollare VS no: • ORR: (45% vs. 71%, $p < 0.0001$)	
		Efficacia nei pazienti con precedente BCMA-directed therapy VS no: • ORR: (53% vs. 68%, $p = 0.002$)	
		Efficacia nei pazienti con alto rischio citogenetico VS normal: • ORR: (59% vs. 61%, $p = ns$)	
		Efficacia nei pazienti con malattia penta-refrattaria VS tri-refrattaria: • ORR: (64% vs. 64%, $p = ns$)	
		Efficacia nei pazienti con malattia ISS 3 o più VS meno di 3: • ORR: (36% vs. 67%, $p = 0.001$)	Il 90.7% dei pazienti trattati con teclistamab ha mostrato un evento avverso di grado ≥ 3. • Infezioni di grado ≥ 3: 26.7% • CRS di grado ≥ 3: 1.5% • Eventi neurotossici inclusa ICANS: 2.2%

Note. IC: intervallo di confidenza; ORR: proportion of response-evaluable patients with partial response or better; CR: Complete Response; VGPR: Very good partial response; PFS: Progression-Free Survival; OS: Overall Survival; CRS: Sindrome da rilascio di citochine; ICANS: Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici del sistema immunitario.

Tabella A3. Risultati di efficacia e sicurezza del teclistamab riportati negli studi RCT

Studio	Popolazione	Efficacia	Sicurezza
Usmani et al., 2021 (Fase 1) [3]	Criteri di inclusione: • Età ≥ 18 ANNI • Diagnosi di MM • ECOG 0 o 1 • RRMM • Terapie precedenti: IP, IMiD e anticorpi anti-CD38 Popolazione totale inclusa: 157 di cui 40 hanno ricevuto teclistamab alla dose del trial di registrazione Precedente terapia anti-BCMA: criterio di esclusione Follow-up mediano: 6.1 mesi	• ORR : 65% (95% CI 48-79) ; • CR or better : 40% ; • VGPR or better : 58% ; • PFSR a 6 mesi: 67% (95% CI 49-80). • DOR mediana: not reached	• CRS: 70%, N=28 (nessuno di grado 3 o 4); • Neutropenia: 65%, N=26 (di cui 16 (40%) di grado 3 o 4); • Anemia: 50%, N=20 (di cui 11 (28%) di grado 3 o 4).
Moreau et al., 2022 (Fase 1 e 2) [4]	Criteri di inclusione: stessi di Usmani et al., 2021 Popolazione totale inclusa: 165 pazienti Precedente terapia anti-BCMA(%): criterio di esclusione Follow-up mediano: 14.1 mesi	• ORR: 63% (95% CI, 55.2-70.4); • CR or better: 39,4%; • VGPR or better: 58.8%; • No MRD: 26.7% • PFS mediana: 11.3 mesi (95% CI, 8.8-17.1). • DOR mediana: 18.4 mesi (95% CI, 14.9-NE)	• CRS : 72.1%, N=119 (di cui 1 (0.6%) di grado 3 o 4); • Neutropenia: 70.9%, N=117 (di cui 106 (64.2%) di grado 3 o 4); • Anemia: 52.1%; N=86 (di cui 61 (37.0%) di grado 3 o 4); • Eventi neurotossici: 14,5%, N=24 (di cui 1 (0.6%) di grado 3 o 4).

Note. RCT: studio randomizzato controllato; ORR: proportion of response-evaluable patients with partial response or better; CR: Complete Response; VGPR: Very Good Partial Response; PFSR: Progression-Free Survival; DOR: Duration of Response; MRD: Minimal Residual Disease (nome dato a un piccolo numero di cellule tumorali che rimangono in una persona durante o dopo il trattamento quando il paziente è in remissione); IC: intervallo di confidenza; CRS: Sindrome da rilascio di citochine.

Tabella A4. Risultati degli studi osservazionali post-approvazione del teclistamab

Studio	Popolazione	Efficacia	Sicurezza
Dima et al., 2024 [5]	106 pazienti con MM provenienti da 5 centri americani che hanno ricevuto fra Agosto 2022 e Agosto 2023 almeno una dose di teclistamab	• ORR: 66%; • CR or better: 29%; • PFS mediana: 5.4 mesi; • OS mediana: not reached.	
	Follow-up mediano: 3.8 mesi Caratteristiche prima della somministrazione di teclistamab: • Età mediana: 66.5 (35-87); • Tempo mediano dalla diagnosi (mesi): 65 (6-240); • ECOG: 0-1 71 (67); 2-4 35 (33); • Precedente terapia anti-BCMA(%): 53% n=56; con CAR T n=42 (79%) di cui n=38 con ide-cel. • Pazienti che "rispettavano" i criteri di esclusione: 1 criterio: 45(42%); 2 criteri 43(41%); • Pazienti con malattia extramidollare: 42% • Pazienti con malattia Penta-refrattaria: 64% • Pazienti con ISS3: 31% • Pazienti con alto rischio citogenetico: 59% • Alterata funzionalità renale: 14 (13%) • Alterata funzionalità epatica: 5 (5%) • Alterata funzionalità cardiaca: 4 (4%)	Efficacia nei pazienti già trattati con CAR-T • ORR: 57% Efficacia nei pazienti con malattia extramidollare: • ORR: 47% Efficacia nei pazienti con malattia penta-refrattaria: • ORR: 68% Efficacia nei pazienti con ISS 3 • ORR: 52% Efficacia nei pazienti con alto rischio citogenetico • ORR: 63%	• CRS : 64% dei pazienti, N= 68 (di cui 1 (1%) di grado 3 o più); • ICANS : 14% dei pazienti, N= 15 (di cui 3 (3%) di grado 3 o più); • Infezioni: 31% dei pazienti.

Riedhammer et al., 2024 [6]	123 pazienti con MM provenienti da 18 centri tedeschi che hanno ricevuto fra Luglio 2022 e Ottobre 2023 almeno una dose di teclistimab Follow-up mediano: 5.5 mesi Caratteristiche prima della somministrazione di teclistamab: • Età mediana: 67 (35-87); • Tempo mediano dalla diagnosi (anni): 6.5 (0.5-18.7); • Precedente terapia anti-BCMA(%): 37.4% tra cui 17.1 % con ide-cel. • Pazienti che non rispettano i criteri di inclusione dello studio registrativo: 39.0% • Pazienti con malattia extramidollare: 36.1% • Pazienti con ISS 3: 33.7% • Pazienti con malattia penta-refrattaria: 60.2% • Pazienti con alto rischio citogenetico: 38.8%	• ORR: 59.3%; • CR or near: 22.0%; • VGPR: 26.0%; • PFS mediana: 8.7 mesi • OS mediana: not reached. • DOR mediana: not reached Dati di efficacia nei pazienti già trattati con ide-cel (n=21) • ORR: 33.3% • PFS mediana: 1.8 mesi Efficacia nei pazienti con malattia extramidollare: • ORR: 16% • PFS mediana: 2.07 mesi Efficacia nei pazienti con ISS 3: • ORR: 11% • PFS mediana: 1.30 mesi Efficacia nei pazienti con malattia penta-refrattaria: • ORR: 42% • PFS mediana: 7.34 mesi Efficacia nei pazienti con alto rischio citogenetico: • ORR: 22% • PFS mediana: 8.74 mesi	• CRS : 58.5%, N=72 (di cui 2 (1.6%) di grado 3 o più); • ICANS: 7.3 %, N=9 (di cui 1 (0.8%) di grado 3 o più); • Infezioni: 54.5%, N=67 (di cui 33 (26.8%) di grado 3 o più); • Anemia: 80.5%, N= 99 (di cui 39 (31.7%) di grado 3 o più); • Neutropenia: 55.3% , N=68 (di cui 46 (38.0%) di grado 3 o più).
Mohan et al., 2024 [7]	110 pazienti con RRMM provenienti da 5 centri in US e trattati tra Gennaio 2023 e Agosto 2023 con almeno una dose di teclistamab. 98 pazienti sono stati valutati per l'efficacia	• ORR: 62%; • VGPR or better: 51%; • CR: 20%; • PFS mediana: not reached;	• CRS : 56% dei pazienti (di cui 5 (4.5%) pazienti con grado 3 o più);

	Follow-up mediano: 3.5 mesi Caratteristiche prima della somministrazione di teclistamab: • Età mediana: 68 (37-89); • Precedente terapia anti-BCMA(%): 35% (n=38) tra cui 18 pazienti con CAR-T • Pazienti con malattia penta-refrattaria: 76% • Pazienti con alto rischio citogenetico: 62% • Pazienti con malattia extramidollare: 44%	• OS mediana: not reached; • PFS a 6 mesi: 52% (95% CI:42–64%); • OS a 6 mesi: 80% (95% CI: 72–89%). Dati di efficacia nei pazienti con precedente terapia anti-BCMA • ORR: 46% Efficacia nei pazienti con malattia extramidollare: • ORR: 43% Efficacia nei pazienti con alto rischio citogenetico: • ORR: 44%	• ICANS : 11% dei pazienti (di cui 5 (4.5%) pazienti con grado 3 o più); • Infezioni: 40% dei pazienti (di cui 29 (26%) pazienti con grado 3 o più).
Varma et al., 2025 [8]	58 pazienti con RRMM provenienti da 4 centri in US e trattati tra Ottobre 2022 e Ottobre 2023 con almeno una dose di teclistamab Follow-up mediano: 3.82 mesi Caratteristiche prima della somministrazione di teclistamab: • Età mediana: 67 (45-88); • Tempo mediano dalla diagnosi (anni): 4.7 (2.2-6.6); • Pazienti con malattia extramidollare: 48.3% • ECOG: 0=16(28.1%) 1= 24 (42.1%) 2=17(29.3%) • Pazienti con ISS 3: 31% • Pazienti con alto rischio citogenetico: 36.2%	• ORR: 50.8% (95% CI: 36.6–63.4%); • VGPR or better: 26.3% (95% CI 15.5–40.0%); • PFS mediana: 2.83 mesi (95% CI 1.18–not reached); • OS mediana: not reached (95% CI 4.27–not reached). Efficacia nei pazienti già trattati con terapie anti BCMA • PFS mediana: 1.61 mesi Efficacia nei pazienti con alto rischio citogenetico • PFS mediana: 1.28 mesi	• CRS : 39.7% dei pazienti; • ICANS: 12.1% dei pazienti.

-
- Precedente terapia anti-BCMA(%): 39.7(n=23) tra cui 20.7% (n=12) con CAR-T
 - Pazienti non eleggibili per lo studio registrativo: 51(87.9%) di cui 15(25.9%) non rispettano più di 2 criteri di eleggibilità
 - Alterata funzionalità renale: 13 (22.4%)

Note. IC: intervallo di confidenza; ORR: proportion of response-evaluable patients with partial response or better; CR: Complete Response; VGPR: Very good partial response; PFS: Progression-Free Survival; OS: Overall Survival; DOR: Duration of response; ISS: International Staging System; CRS: Sindrome da rilascio di citochine; ICANS: Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici del sistema immunitario.

Tabella A5. Risultati di efficacia e sicurezza di ide-cel riportati negli studi RCT

Studio	Popolazione	Efficacia	Sicurezza
Munshi et al., 2021 (fase 2) [9]	Criteri di inclusione: - Età ≥18 ANNI - Diagnosi di MM - Malattia refrattaria all'ultimo regime di terapia (progressione nei 60 giorni successivi l'ultima dose) - Almeno tre terapie precedenti: IP, IMiD e un anticorpo anti-CD38 - ECOG: 0 o 1 Popolazione totale inclusa: 140 pazienti, di cui 128 hanno ricevuto idecabtagene vicleucel (8 sono usciti dallo studio prima della linfodeplezione, 4 sono usciti dopo la linfodeplezione). Follow-up mediano: 13.3 mesi	- ORR: 73% (95% CI, 66-81); - CR or SCR: 33% ; - VGPR or better: 52%; - PFS mediana: 8.8 mesi (95% CI, 5.6-11.6). - MRD-negative status ($\leq 10^{-5}$): 26% - DOR mediana: 10.7 mesi (95% CI, 9.0 to 11.3) - OS mediana: 19.4 mesi (95% CI, 18.2 to could not be estimated)	- CRS: 84%, N=107 pazienti (in 7 pazienti (5%) di grado 3 o 4); - Effetti neurotossici: 18%, N=23 pazienti (in 4 (3%) di grado 3 o 4); - Neutropenia: 91%, N=117 pazienti (in 114 (89%) di grado 3 o 4); - Anemia: 70%, N=89 pazienti (in 77 (60%) di grado 3 o 4); - Il 99% dei pazienti, N=127, ha mostrato eventi avversi di grado 3 o 4.
	Criteri di inclusione: - Età ≥18 ANNI - ECOG 0 o 1 - Diagnosi di MM recidivante o refrattario - Almeno tre linee di terapia incluso un IP e un IMiD Popolazione totale inclusa: 67 pazienti ma 62 hanno ricevuto CAR-T		
Lin et al., 2023 (fase 1) [10]		- ORR: 75.8%; - VGPR or better: 64.5% - CR o SCR: 38.7%; - PFS mediana: 8.8 mesi (95% CI, 5.9-11.9); - OS mediana: 34.2 mesi (95% CI, 19.2 – not reached). - DOR mediana: 10.3 mesi (7.8-13.7)	- CRS: 76%, N=25 pazienti (di cui 2 pazienti (6%) di grado 3); - Eventi tossici neurologici: 42%, N=14 pazienti (di cui 1 paziente (3%) di grado 4); - Neutropenia: 85%, N=28 pazienti (tutti di grado 3° 4);

Ailawadhi et al., 2024 (fase 3) [11]	Follow-up mediano: 18 mesi	Anemia: 58%, N=19 pazienti (di cui 15 di grado 3)	
	Criteri di inclusione: - Età ≥ 18 ANNI - Da 2 a 4 linee di terapia precedenti, tra cui; daratumumab, un IP e un IMiD - Malattia in progressione nei 60 giorni dall'ultima terapia Popolazione totale inclusa: 386 pazienti (254 randomizzati con ide-cel e 132 con la terapia standard). Dei 254 randomizzati con ide-cel, 225 sono stati trattati con ide-cell Follow-up mediano: di 30.9 mesi	- ORR: 71% (95% CI, 66-77); - CR: 44% (95% CI, 38-50); - PFS mediana: 13.3 mesi (95% CI, 11.8-16.1); - OS mediana: 41.4 mesi (95% CI, 30.9-nr) - DOR mediana: 16.6 mesi (95% CI 12.1-19.6); - MRD-negative status ($\leq 10^{-5}$): 57/163 pazienti valutabili (35%).	- CRS : 75.8%, N=47 pazienti (di cui 4 pazienti (6.5%) di grado 3 o 4); - Effetti neurotossici: 35.5%, N=22 pazienti (di cui 1 (1.6%) di grado 3 o 4); - Neutropenia: 91.9%, N= 57 (di cui 55 (88.7%) di grado 3 o 4); - Anemia: 75.8%, N= 47 (di cui 35 (56.5%) di grado 3 o 4);

Note. RCT: studio randomizzato controllato; IP: inibitore del proteosoma; IMiD: immunomodulatory agent; ORR o ObRR: proportion of response-evaluable patients with partial response or better, CR: Complete Response; SCR: Stringent complete response; VGPR: Very good partial response; PFS: Progression-free survival; OS: Overall Survival; IC: intervallo di confidenza; CRS: Sindrome da rilascio di citochine; ICANS: Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici del sistema immunitario; DOR: duration of response MRD: Minimal residual disease (quando la malattia raggiunge un livello minimo di cellule tumorali).

Tabella A6. Risultati degli studi osservazionali post-approvazione di ide-cel

Studio	Popolazione	Efficacia	Sicurezza
Hansen et al., 2023 [12]	Tutti i pazienti con RRMM, provenienti da 11 centri americani, che hanno ricevuto almeno 4 precedenti linee di terapia ed hanno effettuato leucoferesi tra aprile 2021 e febbraio 2022 Popolazione totale: 196 di cui 159 trattati con ide-cel (17 non sono stati trattati a causa della progressione della malattia oppure problemi produttivi e 20 erano in attesa di riceverlo alla fine dello studio) Follow-up mediano: 6.1 mesi	• ObRR: 84%; • CR or better: 42%; • MRD-negative status ($\leq 10^{-5}$): 72% dei pazienti con CR o SCR; • PFS mediana: 8.5 mesi (95%CI, 6.5-not reached); • OS mediana: 12.5 mesi (95%CI, 11.3-not reached); • DOR mediana: 8.6 mesi (95%CI, 6.6-not reached).	• CRS : 82%, N=131 (di cui 5 (3%) di grado 3 o più); • Neutropenia: 97%, N=145 (di cui 122 (88%) di grado 3 o più); • Anemia: 95%, N=144 (di cui 60 (51%) di grado 3 o più); • Effetti neurotossici: 18%, N= 29 (di cui 17 (6%) di grado 3 o più).
	Caratteristiche della popolazione prima del trattamento con ide-cel:	Efficacia nei pazienti già trattati con anti BCMA	
	• Età mediana: 64 (36-83); • ECOG 0-1: 127 pazienti (81%); ECOG 2-4: 29 pazienti (19%) (dato non disponibile per gli altri 31 pazienti) • Pazienti con malattia extramidollare: 48%; • Pazienti con ISS 3: 27%; • Pazienti con alto rischio citogenetico: 35%; • Precedente terapia anti-BCMA: 33 pazienti (21%) • Alterata funzionalità di organo: 28%	• ObRR: 23%; • CR or better: 10%; Efficacia nei pazienti con malattia extramidollare: • ObRR: 52%; • CR or better: 28%; Efficacia nei pazienti con malattia penta-refrattaria: • ObRR: 47%; • CR or better: 26%; Efficacia nei pazienti con alto rischio citogenetico	

	• ObRR: 40%; • CR or better: 19%.	
Sanoyan et al., 2023 [13]	Tutti i pazienti con RRMM, precedentemente esposti a IMiD, IP e anticorpo anti CD-38 e a 3 linee di terapia (almeno), provenienti da 1 centro svizzero, con ECOG fra 0 e 1, hanno ricevuto ide-cel tra giugno 2021 e luglio 2023 Popolazione totale: 16 pazienti Follow-up mediano: 5.7 mesi Caratteristiche della popolazione prima del trattamento con ide-cel: • Età mediana: 68.6 (56.7-82.6); • Tempo mediano dalla diagnosi (anni): 7.7 (2.1-16.7) • Pazienti con ISS 3: 19% • Pazienti con alto rischio citogenetico: 38% • ECOG 0: 11 (69%) ECOG 1: 4(25%) ECOG 2: 1 (6%) • Pazienti con malattia extramidollare: 31%	A 3 mesi di follow-up: • ObRR: 69%; • MRD-negative CR or sCR:44% • CR: 6%; • VGPR: 19%. • MRD: 7 pazienti (44%) • CRS : 94%, N=15 (0 di grado 3 o 4); • ICANS: 6%, N=1 (0 di grado 3 o 4) ; • Infezioni: 31%, N=5; • Anemia: 100%, N=16 (88% di grado 3); • Neutropenia: 100%, N=16 (100% di grado 3 o 4).
	24, dei 26 pazienti pazienti iniziali, con MM provenienti da 1 centro francese hanno ricevuto fra Agosto 2021 e Aprile 2023 ide-cel. Follow-up mediano: 15.2 mesi	• PFS mediana: 14.8 mesi (95% CI, 9.0-not reached); • OS mediana: Not reached; Best response at any time: • CRS : 96%, N=23 pazienti (di cui 1 (4%) di grado 3 o 4); • ICANS: 12.5%, N=3 (di cui 1 (4%) di grado 3 o 4).

**Caillot et al., 2024
[14]**

Caratteristiche della popolazione prima del trattamento con ide-cel:

- Età mediana: 62 (50-73);
- Tempo mediano dalla diagnosi (anni): 7.8 (0.75-14)
- Pazienti con ISS 3: 32%
- ECOG mediano: 0 (0-1)
- Pazienti con malattia extramidollare: 12.5%
- Pazienti con malattia penta-refrattaria: 37.5%
- Pazienti con precedente terapia anti-BCMA: 4%

- VGPR: 25%.
- CR or better: 67%

156 pazienti con RRMM provenienti da 5 centri americani, hanno ricevuto ide-cel tra maggio 2021 e agosto 2022

Follow-up mediano: 14.2 mesi

Caratteristiche della popolazione prima del trattamento con ide-cel:

- Età mediana: 63.5;
- Pazienti con ISS 3: 33%;
- ECOG : 86.8% 0-1; 13.3% almeno 2; NA 5;
- Pazienti con malattia extramidollare: 46.8%;
- Pazienti con rischio citogenetico alto: 36.5%;
- Pazienti con malattia penta-refrattaria: 39.7%.

- ORR: (84.0 % in <65 years vs 86.7% in ≥65 years ;
- CR or better: 54.3% in <65 years vs 56.0% in ≥65
- PFS mediana: 9.1 mesi per ≥65 e 7.4 mesi per <65;
- OS a 12 mesi: 76.5% per ≥65 e 68% per <65.

Non si sono osservate differenze statisticamente significative.

- CRS : 85%, N= 132 (di cui 3 (1.9%) di grado 3 o più);
- ICANS: 24%,N=30 (di cui 7 (4.5%) di grado 3 o più).

**Kalariya et al., 2024
[15]**

**Trando et al., 2025
[16]**

Tutti i pazienti con RRMM,
provenienti da 1 centro
americano, che hanno ricevuto
ide-cel tra ottobre 2021 e
luglio 2023
Popolazione totale: 25 pazienti.

Follow-up mediano: 13 mesi

Caratteristiche della popolazione
prima del trattamento con ide-cel:

- Età mediana: 65 (50-79);
- Pazienti con ISS 3: 8%;
- ECOG : 8% 0; 40% 1; 52% almeno 2; NA 60%;
- Pazienti con malattia extramidollare: 40%;
- Pazienti con rischio citogenetico alto: 48%;
- Pazienti con malattia penta-refrattaria: 88%.

- ORR: 84%;
- SCR: 56%;
- VGPR: 16%;
- MRD: 0
- PFS mediana: 13.9 mesi (95% CI: 9.21-not reached);
- OS mediana: not reached (95% CI: 19.3-not reached).

- CRS : 92%, N=23 pazienti (di cui 1 (4%) di grado 3 o 4);
- ICANS: 12%, N=3 (con 2 (8%) di grado 3 o 4);
- Infezioni: 44%, N=11 (con 3 (12%) di grado 3 o 4);
- Anemia: 100%, N=25 (di cui 10 (40%) di grado 3 o 4);
- Neutropenia: 100%, N=25 (di cui 24 (96%) di grado 3 o 4).

Note IP: inibitore del proteosoma; **IMiD:** immunomodulatory agent; **ORR o ObRR:** proportion of response-evaluable patients with partial response or better, **CR:** Complete Response; **SCR:** Stringent complete response; **VGPR:** Very good partial response; **PFS:** Progression-free survival; **OS:** Overall Survival; **DOR:** duration of response **MRD:** Minimal residual disease (quando la malattia raggiunge un livello minimo di cellule tumorali); **IC:** intervallo di confidenza; **CRS:** Sindrome da rilascio di citochine; **ICANS:** Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici del sistema immunitario.

Bibliografia Allegati

1. Liang X, Wang Y, Luo B, et al. Comparison of CAR T- cell and bispecific antibody as third- line or later- line treatments for multiple myeloma: a meta-analysis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2024;12:e010064. Doi:10.1136/ jitc-2024-010064
2. Qureshi, Z., Jamil, A., Altaf, F., Siddique, R., & Ahmed, F. (2024). Efficacy and safety of teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of hematology*, 103(12), 4901–4912. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-06078-z>
3. Usmani, S. Z., Garfall, A. L., van de Donk, N. W. C. J., Nahi, H., San-Miguel, J. F., Oriol, A., Rosinol, L., Chari, A., Bhutani, M., Karlin, L., Benboubker, L., Pei, L., Verona, R., Girgis, S., Stephenson, T., Elsayed, Y., Infante, J., Goldberg, J. D., Banerjee, A., Mateos, M. V., ... Krishnan, A. (2021). Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesteC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet (London, England)*, 398(10301), 665–674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01338-6)
4. Moreau, P., Garfall, A. L., van de Donk, N. W. C. J., Nahi, H., San-Miguel, J. F., Oriol, A., Nooka, A. K., Martin, T., Rosinol, L., Chari, A., Karlin, L., Benboubker, L., Mateos, M. V., Bahlis, N., Popat, R., Besemer, B., Martínez-López, J., Sidana, S., Delforge, M., Pei, L., ... Usmani, S. Z. (2022). Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*, 387(6), 495–505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>
5. Dima, D., Davis, J. A., Ahmed, N., Jia, X., Sannareddy, A., Shaikh, H., Shune, L., Kaur, G., Khouri, J., Afrough, A., Strouse, C., Lochner, J., Mahmoudjafari, Z., Raza, S., Valent, J., Anderson, L. D., Jr, Anwer, F., Abdallah, A. O., & Hashmi, H. (2024). Safety and Efficacy of Teclistamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Real-World Experience. *Transplantation and cellular therapy*, 30(3), 308.e1–308.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.12.016>
6. Riedhammer, C., Bassermann, F., Besemer, B., Bewarder, M., Brunner, F., Carpinteiro, A., Einsele, H., Faltin, J., Frenking, J., Gezer, D., Goldman-Mazur, S., Hänel, M., Hoegner, M., Kortuem, K. M., Krönke, J., Kull, M., Leitner, T., Mann, C., Mecklenbrauck, R., Merz, M., ... Rasche, L. (2024). Real-world analysis of teclistamab in 123 RRMM patients from Germany. *Leukemia*, 38(2), 365–371. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02154-5>
7. Mohan, M., Monge, J., Shah, N., Luan, D., Forsberg, M., Bhatlapenumarthi, V., Balev, M., Patwari, A., Cheruvalath, H., Bhutani, D., Thanendrarajan, S., Dhakal, B., Zangari, M., Al-Hadidi, S., Cooper, D., Lentzsch, S., van Rhee, F., D'Souza, A., Szabo, A., Schinke, C., ... Chakraborty, R. (2024). Teclistamab in relapsed refractory multiple myeloma: multi-institutional real-world study. *Blood cancer journal*, 14(1), 35. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01003-z>
8. Varma, G., Fogel, L., Gordon, B., Saldarriaga, M. M., Ahn, J., Aleman, A., Caro, J., Rosenberg, M. C., Monge, J., Parmar, H., Kaminetzky, D., Moskovits, T., Siegel, D. S., Morgan, G. J., Niesvizky, R., Davies, F. E., & Biran, N. (2025). Real-world safety and efficacy of teclistamab in relapsed/refractory multiple myeloma: results from a multicenter, retrospective study and descriptive meta-analysis. *Leukemia & lymphoma*, 1–10. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2446617>
9. Munshi, N. C., Anderson, L. D., Jr, Shah, N., Madduri, D., Berdeja, J., Lonial, S., Raje, N., Lin, Y., Siegel, D., Oriol, A., Moreau, P., Yakoub-Agha, I., Delforge, M., Cavo, M., Einsele, H., Goldschmidt, H., Weisel, K., Rambaldi, A., Reece, D., Petrocca, F., ... San-Miguel, J. (2021). Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*, 384(8), 705–716. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>

10. Lin Y, Raje NS, Berdeja JG, et al. Idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma: post hoc 18-month follow-up of a phase 1 trial. *Nat Med*. 2023;29(9):2286-2294. doi:10.1038/s41591-023-02496-0
11. Ailawadhi, S., Arnulf, B., Patel, K., Cavo, M., Nooka, A. K., Manier, S., Callander, N., Costa, L. J., Vij, R., Bahlis, N. J., Moreau, P., Solomon, S., Abrahamsen, I. W., Baz, R., Broijl, A., Chen, C., Jagannath, S., Raje, N., Scheid, C., Delforge, M., ... Rodríguez-Otero, P. (2024). Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses. *Blood*, 144(23), 2389–2401. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024582>
12. Hansen, D. K., Sidana, S., Peres, L. C., Colin Leitzinger, C., Shune, L., Shrewsbury, A., Gonzalez, R., Sborov, D. W., Wagner, C., Dima, D., Hashmi, H., Kocoglu, M. H., Atrash, S., Simmons, G., Kalariya, N., Ferreri, C., Afrough, A., Kansagra, A., Voorhees, P., Baz, R., ... Patel, K. K. (2023). Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 41(11), 2087–2097. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01365>
13. Sanoyan, D. A., Seipel, K., Bacher, U., Kronig, M. N., Porret, N., Wiedemann, G., Daskalakis, M., & Pabst, T. (2023). Real-life experiences with CAR T-cell therapy with idecabtagene vicleucel (ide-cel) for triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma patients. *BMC cancer*, 23(1), 345. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10824-3>
14. Caillot, L., Sleiman, E., Lafon, I., Chretien, M. L., Gueneau, P., Payssot, A., Pedri, R., Lakomy, D., Bailly, F., Guy, J., Quenot, J. P., Avet-Loiseau, H., & Caillot, D. (2024). Early Chimeric Antigen Receptor T Cell Expansion Is Associated with Prolonged Progression-Free Survival for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Ide-Cel: A Retrospective Monocentric Study. *Transplantation and cellular therapy*, 30(6), 630.e1–630.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.03.003>
15. Kalariya, N. M., Hildebrandt, M. A. T., Hansen, D. K., Sidana, S., Khouri, J., Ferreri, C. J., Doyle, W. N., Castaneda-Puglianini, O., Freeman, C. L., Hovanky, V., Hosoya, H., Shune, L. O., & Patel, K. K. (2024). Clinical outcomes after idecabtagene vicleucel in older patients with multiple myeloma: a multicenter real-world experience. *Blood advances*, 8(17), 4679–4688. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013540>
16. Trando, A., Ghamsari, F., Yeung, P., Costello, C., Saunders, I., & Jeong, A. R. (2024). Outcomes of Idecabtagene Vicleucel Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Single-Institution Experience. *Biomedicines*, 13(1), 36. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010036>