

Kymriah[®] (tisagenlecleucel)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawracającym lub opornym
na leczenie chłoniakiem rozlanym
z dużych komórek B (DLBCL)
po dwóch lub większej liczbie linii
leczenia systemowego
- analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana
Ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 2636 038
www.inar.pl

SPIS TREŚCI

Spis treści	2
1. Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	6
2. Streszczenie	8
3. Metodyka	17
3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	17
3.2. Pytanie kliniczne	18
3.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	18
3.4. Metody identyfikacji badań	23
3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	23
3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	23
3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	25
3.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	27
3.6. Ocena jakości danych	28
3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	28
3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	29
3.7. Analiza ilościowa	29
3.7.1. Parametry efektywności klinicznej	29
3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	29
3.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	30
3.8. Metaanaliza statystyczna	30
3.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	30
3.8.2. Analiza heterogeniczności	31
3.8.3. Wybór modelu oceny efektu	31
4. Opublikowane przeglądy systematyczne	32
5. Wyniki wyszukiwania	36
5.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna	38
6. Efektywność kliniczna	40
6.1.1. Skuteczność kliniczna	40
6.1.1.1. Przeżycie całkowite (OS)	42
6.1.1.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	47
6.1.1.3. Odpowiedź na leczenie	48
6.1.1.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	52
6.1.1.5. Długość remisji (DoR)	53
6.1.1.6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	55
6.1.2. Jakość życia [24-25]	56
6.1.3. Bezpieczeństwa	61
6.1.3.1. Zgony	61
6.1.3.2. Zdarzenia niepożądane	62
6.1.3.3. Utrata pacjentów z badania lub leczenia	73
7. Analiza efektywności praktycznej	75
8. Poszerzona ocena bezpieczeństwa	80
8.1. Cel	80
8.2. Zakres analizy bezpieczeństwa	80

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

8.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktu leczniczego Kymriah®.....	81
8.3.1.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	81
8.3.2.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	83
8.3.3.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	88
8.4.	Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB, WHO UMC, MHPRA.....	88
9.	Ograniczenia.....	92
10.	Dyskusja.....	93
10.1.	Wyszukiwanie.....	93
10.2.	Wybór komparatora.....	94
10.3.	Wiarygodność zewnętrzna.....	95
10.4.	Wiarygodność wewnętrzna.....	96
10.5.	Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami.....	97
11.	Wnioski.....	99
11.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	99
11.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	103
12.	Załączniki.....	105
12.1.	Strategie wyszukiwania – tisagenlecleucel.....	105
12.2.	Strategie wyszukiwania – interwencja alternatywna.....	108
12.3.	Diagram wyszukiwania publikacji - tisagenlecleucel.....	112
12.4.	Diagram wyszukiwania publikacji – interwencja alternatywna.....	113
12.5.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (<i>critical appraisal</i>) – Kymriah®. 114	
12.6.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (<i>critical appraisal</i>) – interwencja alternatywna.....	141
12.1.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (<i>critical appraisal</i>) – Kymriah®: efektywność praktyczna.....	162
12.2.	Graficzne wyniki metaanaliz.....	170
12.3.	Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	174
12.4.	Ocena jakości badań włączonych do analizy.....	179
13.	Piśmiennictwo.....	182
13.1.	Metodyka, dyskusja, ograniczenia, wnioski.....	182
13.2.	Przeglądy systematyczne.....	182
13.3.	Badania włączone do analizy głównej.....	183
13.4.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	186
13.5.	Badania wyłączone z analizy głównej.....	186
14.	Spis tabel.....	197
15.	Spis Wykresów.....	199

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

I. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Polska sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Kwiecień/maj 2020	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka analizy • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Dyskusja i ograniczenia • Ocena wiarygodności badań • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych • Korekta językowa • Dyskusja wyników i wnioski • Poszerzona analiza efektywności praktycznej • Streszczenie • Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

-
- Współtworzenie koncepcji merytorycznej
-

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek pnia (ang. <i>autologic stem cells transplantation</i>)
CAR	Chimeryczne receptory antygenowe (ang. <i>chimeric antigen receptor</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>
DoR	Czas trwania remisji (ang. <i>duration of remission</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	Elsevier's Life Science Thesaurus
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GVD	Global Value Dossier
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HSCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ITT	Intention-to-treat
MAIC	Porównanie wyników badań jednoramiennych po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MeSH	Medical Subject Headings
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR DLBCL	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to reponse</i>)
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

2. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożyłnej infuzji, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Novartis Polska sp. z o.o.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć ponadto na uwadze, iż populację docelową stanowi choroba rzadka, a ilość dowodów w takich przypadkach jest ograniczona.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook). W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i Cochrane Library oraz rejestry trwających badań klinicznych (clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność jednoramiennych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia NICE. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (Evidence-based medicine).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Efektywność kliniczna

Nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy i zawierających najnowsze wyniki badań z zakresu omawianego problemu decyzyjnego. Jedynym przeglądem systematycznym uwzględnionym w niniejszym opracowaniu było udostępnione przez [REDAKTOWANE]

W procesie systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, nie zidentyfikowano badań *head to head* oceniających efektywność stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z terapią ratunkową w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Odnaleziono natomiast 2 jednoramienne badania kliniczne dla ocenianej interwencji, tj. *JULIET* (Schuster 2018 [21], Schuster 2018_poster [22], Schuster 2019_abstrakt1 [32], Schuster 2019_abstrakt2 [34], Andreadis 2019_abstrakt [31], Maziarz 2020 [25]) - badanie w toku oraz badanie dodatkowe *A2101J* (Schuster 2017) [42]. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących tisagenlecleucel vs terapia ratunkowa, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla komparatora. Zidentyfikowano w ten sposób badanie *CORAL* wraz z jego fazami wydłużonymi, które posłużyły za źródło danych na temat efektywności leczenia w terapii ratunkowej w dwóch podgrupach, tj. 75 pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT (*CORAL extension study 1*) (van den Neste 2017 [43]) i 203 pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do ASCT (*CORAL extension study 2*) (van den Neste 2016 [44]) oraz retrospektywną analizę *SCHOLAR-1* [145] (którą finalnie wykluczono z dalszych analiz ze względu na istotne heterogeniczności względem badania *JULIET* – co zgodne jest z podejściem prezentowanym w rekomendacji NICE 2019 – dla tisagenlecleucelu).

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Efektywność praktyczna

Wyszukiwanie doniesień naukowych nie wykazało badań porównawczych (tisagenlecleucel vs terapia ratunkowa) z zakresu analizy efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICO. Zidentyfikowano natomiast nieporównawcze doniesienia dotyczące praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z r/r DLBCL pochodzące m.in. z USA. Odnaleziono prace to *Riedell 2019/Riedell 2020* [54, 55], *Pennisi 2020* [56], *Pasquini 2019* [57], *Jaglowski 2019* [58] oraz *Chong 2019* [59]. Badanie *Pennisi 2020* jest opracowaniem pełnotekstowym dotyczącym oceny

Kymriah[®] (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

profilu bezpieczeństwa, pozostałe źródła dostępne są w postaci abstraktów konferencyjnych i zawierają dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa lub jak w przypadku badania *Chong 2019* tylko skuteczność.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przygotowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa wymagało rozpoczęcia prac od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł w postaci stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Nie zidentyfikowano badań (niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej), w ramach których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Analiza efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah[®] (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w terapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah[®], tisagenlecleucel jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Kymriah[®] jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah[®] i obejmuje, jak wspomniano powyżej pacjentów z r/r DLBCL.

W procesie wyszukiwania, nie zidentyfikowano badań porównawczych (z lub bez randomizacji) bezpośrednio analizujących efektywność produktu leczniczego Kymriah[®] w zestawieniu z interwencją alternatywną. Odnaleziono natomiast, jak wspomniano wyżej, 2 jednoramienne badania kliniczne oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (tisagenlecleucel) we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. próby kliniczne *JULIET* i *A2101J*. W ramach systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych dla terapii ratunkowej w analizowanej populacji pacjentów odnaleziono natomiast: badanie *CORAL* wraz z jego fazami wydłużonymi, które stanowiły kluczowe źródło na temat efektywności komparatora w analizowanej populacji pacjentów.

Wnioskowanie niniejszej analizy oparto o wyniki punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej takich jak: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), całkowita remisja/całkowita odpowiedź na leczenie (CR), odpowiedź częściowa (PR), a także czas trwania remisji (DoR) oraz jakość życia - w oparciu o kwestionariusze *Short-Form 36 (SF-36)* oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)*. Oceny profilu bezpieczeństwa porównywanych terapii dokonano analizując wyniki dotyczące następujących parametrów: zgony, toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w podziale na stopnie nasilenia, poszczególne AEs oraz utrata pacjentów z badania lub utrata z leczenia.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona analiza danych z zakresu skuteczności tisagenlecleucelu i leczenia ratunkowego w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, wykazała na podstawie jakościowego zestawienia wyników, iż leczenie z udziałem ocenianej interwencji (produkt leczniczy Kymriah[®]) prowadzi do znaczącego wydłużenia przeżycia tej grupy pacjentów oraz poprawy odpowiedzi na leczenie zarówno ogółem jak i całkowitej. Prawdopodobieństwo 12 miesięcznego przeżycia całkowitego, w badaniach oceniających efektywność tisagenlecleucelu, w kluczowym badaniu *JULIET* wynosiło po 3 miesiącach 82,3%, po pół roku 62,1%. Po 9, 12 i 18 miesiącach utrzymywało się na wysokim poziomie wynosząc odpowiednio 54,5%, 48% i 43%. Mediana przeżycia całkowitego dla ocenianej populacji pacjentów wyniosła w badaniu

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

JULIET 11,1 miesiący (dane dla 115 pacjentów), podczas gdy w próbie klinicznej *A2101J* analogiczna mediana wynosiła 22,2 miesiący.

Tabela 1. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego - tisagenlecleucel vs leczenie ratunkowe

Parametr	OS, 6 m-ce	OS, 12 m-cy	OS, 18 m-cy	OS, 24 m-ce	OS, mediana
Tisagenlecleucel*	62,1%	48%	43%	Bd	11,1 msc
Leczenie ratunkowe	bd	30,4%	Bd	15,7%	5,8 msc

*badanie *JULIET*

Zgodnie z danymi z badań analizujących przeżycie w populacji pacjentów stosujących terapię ratunkową, prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS wyniosło: 30,4% (spoolowane dane z *CORAL extension study 1* i *CORAL extension study 2*). W przypadku interwencji alternatywnej oceniono również 2-letnie OS, które wyniosło 15,7% (*CORAL extension study 2*). Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów objętych terapią ratunkową wyniosła 5,8 miesiący (spoolowane dane z *CORAL extension studies*).

Podsumowując, wyniki z zakresu analizy przeżycia wykazały, iż OS dla wszystkich pacjentów poddanych infuzji tisagenlecleucelem było znacząco lepsze w porównaniu z analogicznymi rezultatami uzyskanymi w historycznych grupach kontrolnych (terapia ratunkowa).

W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano tego punktu końcowego.

Klinicznie istotnym efektem zdrowotnym, oprócz parametrów przeżycia jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie, które potwierdza skuteczność (również długotrwałą) zastosowanego schematu leczenia. Zdecydowana większość pacjentów objętych terapią za pomocą technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelem bardzo dobrze odpowiadała na przyjęte leczenie. W kluczowym badaniu *JULIET* odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem dla okresu obserwacji ≥ 3 miesiący wynosił 54% (dane dla N=99, USA i Kanada) oraz 52,2% jak wskazują najnowsze dane dla 115 pacjentów. Całkowitą odpowiedź na leczenie zanotowano w tym samym okresie obserwacji u ~40% pacjentów a wg danych dla 115 pacjentów u 38,5% badanych, którzy otrzymali leczenie tisagenlecleucelem, natomiast odpowiedź częściową raportowano u ~12% badanych (dla N=115 odsetek ten wyniósł 14%). Wśród 35 pacjentów, u których w 3 pierwszych miesiącach obserwacji uzyskano remisję choroby, prawdopodobieństwo utrzymywania się remisji w 12 miesiącu wyniosło 81%. W dodatkowym badaniu *A2101J* wskazano, natomiast iż w ocenianej grupie pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL, całkowity odsetek ORR po 3 miesiącu wynosił 50%, a odpowiedź całkowitą po 6 miesiącach od infuzji uzyskano u 43% chorych.

Agregacja danych dotyczących odsetka odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wśród pacjentów leczonych terapią ratunkową w ramach badań *CORAL-extension 1* i *CORAL-extension 2* skutkuje uzyskaniem wyniku na poziomie 40%. W efekcie poolowania danych (z faz wydłużonych próby *CORAL*) dla punktu końcowego całkowita odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź częściowa uzyskano odpowiednio 28,4% (CR/CRu) oraz 11,9% (PR).

Tabela 2. Odpowiedź na leczenie - tisagenlecleucel vs leczenie ratunkowe

Parametr	ORR	CR	PR	DoR
Tisagenlecleucel*	52,2%	38,5%	14%	nie osiągnięta
Leczenie ratunkowe	40%	28,4%	11,9%	bd

* *JULIET*, wyniki dla N = 115

Jakościowe zestawienie wyników zaczerpniętych z badania *JULIET* i *A2101J* (dla tisagenlecleucelem) w porównaniu z danymi pochodzącymi z *CORAL-extension studies* wskazuje na znaczącą różnicę w odsetkach pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ogółem oraz całkowitą odpowiedź na leczenie, na korzyść ocenianej interwencji.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu leczenia opartego o tisagenlecleucel wyniosła w grupie 93 pacjentów (kohorta z USA i Kanady) 0,9 miesiąca. W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego TTR.

W badaniu rejestracyjnym *JULIET* nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DoR), tj. ponad połowa pacjentów w analizowanym okresie obserwacji pozostawała w remisji, co potwierdza, iż uzyskane odpowiedzi na tisagenlecleucel mają charakter długotrwały. Równocześnie odsetki pacjentów, u których remisja utrzymywała się na koniec 3, 6, 9 i 12 miesiąca od infuzji wyniosły odpowiednio 80%, 68% (dla N=93)/66% (dla N=115), 68 i ~65%. Najnowsze dane dla 115 pacjentów wskazują, iż wysokie prawdopodobieństwo braku nawrotu choroby utrzymuje się po 18 miesiącach od infuzji i wynosi 64%. W badaniu *A2101J* nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji wynoszącego 28,6 miesięcy. U większości pacjentów z DLBCL (86%), którzy uzyskali odpowiedź na zastosowane leczenie (ORR), utrzymywała się ona do końca okresu obserwacji. W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego DoR.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła w ramach badania *JULIET* 2,9 miesięcy, a w próbie *A2101J* 3,2 miesięcy. Prawdopodobieństwo PFS wyniosło w głównym badaniu 45% w 3 miesiącu, 37,5% w 6 m-cu, 36,4% w 9 m-cu oraz 33,7% (dla N=111 chorych) lub 34,6% (N=115 pacjentów) w 12 miesiącu od infuzji. Nie analizowano PFS w badaniach oceniających efektywność kliniczną wybranego komparatora.

Analizę wpływu badanych form leczenia na jakość życia przeprowadzono jedynie w ramach próby klinicznej *JULIET*. Wyniki oparto o odpowiedzi uzyskane w kwestionariuszach SF-36 oraz FACT-Lym. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie tisagenlecleucelem doświadczyli klinicznie istotnej poprawy jakości życia (QoL), określonej jako *minimal clinically important difference* (MCID) względem wartości wyjściowych w przypadku kilku komponentów kwestionariusza FACT-Lym (FACT-Lym subscale, FACT-Lym Trial Outcome Index, FACT-Lym total, FACT-G total), już w 3 miesiącu po infuzji i ta poprawa utrzymywała się przez 18 miesięcy po infuzji. Podobną tendencję raportowano w przypadku kilku komponentów SF-36, tj.: ogólny stan zdrowia, sprawność fizyczna, ograniczenia fizyczne, funkcjonowanie społeczne i żywotność. W wydłużonych fazach badania *CORAL* nie oceniano jakości życia w analizowanej populacji pacjentów.

Bezpieczeństwo

Ocena wyników dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa zastosowanego leczenia wykazała natomiast, iż terapia oparta o tisagenlecleucel jest akceptowalnie bezpieczna, a pozytywne efekty jej podawania we wnioskowanej populacji pacjentów zdecydowanie przewyższają ryzyko związane z potencjalną toksycznością technologii.

W ciągu 30 dni od infuzji odnotowano 3 przypadki zgonów, wszystkie spowodowane były progresją choroby. Żaden ze zgonów w trakcie trwania badania nie był, wg badaczy wynikiem zastosowanego leczenia w postaci tisagenlecleucelu. W porównaniu z wcześniejszymi opublikowanymi źródłami dotyczącymi próby klinicznej *JULIET* nie odnotowano innych przyczyn zgonów aniżeli z powodu progresji choroby [Schuster 2018_poster]. W badaniu *A2101J* [Schuster 2017] podano jedynie, iż u żadnego z badanych, zespół uwalniania cytokin nie stanowił przyczyny zgonu.

Wszyscy pacjenci objęci leczeniem tisagenlecleucelem w ramach badania *JULIET* doświadczyli przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. W okresie od 8 tyg. do 1 roku po infuzji, wystąpienie AEs obserwowano u ~72% chorych. W trakcie pierwszych 8 tyg. od podania leczenia u 86% pacjentów zanotowano zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu. Po upływie tego okresu zdarzenia niepożądane tego typu występowały rzadziej niż u 30% chorych. Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia raportowano u 85% pacjentów do 8 tyg. po infuzji oraz u 49% w okresie od 8 tyg. do roku po podaniu leczenia. AEs w 3-4 stopniu nasilenia prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu wystąpiły u 63% pacjentów. Większość AE w stopniu 3 lub 4, których wystąpienie można prawdopodobnie wiązać z tisagenlecleucelem odnotowano w ciągu pierwszych 8 tyg. od infuzji (u 58%), w dalszym okresie obserwacji raportowano je znacznie rzadziej (22%).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

W badaniu JULIET najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (58%), anemia (48%), gorączka (35%), zmniejszenie liczby neutrofilów (34%), zmniejszenie liczby płytek krwi (33%), zmniejszenie liczby białych krwinek (33%), oraz biegunka (32%). Najczęściej notowanymi AEs w stopniu 3 były: anemia (37%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14%), hipofosfatemia (14%), zespół uwalniania cytokin (13,5%) oraz gorączka neutropeniczna (13%). Zdarzeniami niepożądanymi w 4 stopniu nasilenia, których występowanie obserwowano najczęściej były natomiast zmniejszenie liczby neutrofilów (25%), zmniejszenie liczby płytek krwi (23%), zmniejszenie liczby białych krwinek (17%), neutropenia (14%) oraz małopłytkowość (9%). Zespół uwalniania cytokin w stopniu 4 nasilenia odnotowano u 8% pacjentów.

Najczęściej odnotowanymi AESI ogółem do 8 tyg. po podaniu leczenia były: zespół uwalniania cytokin (57%), cytopenie niewyleczone do 28 dnia (45%), infekcje (37%), oraz zdarzenia neurologiczne (20%) (*Schuster 2018_poster*). W 3 stopniu nasilenia raportowano natomiast infekcje i cytopenie niewyleczone do 28 dnia (po 17%), CRS (14%) i gorączka neutropeniczna (13%), a AESI w 4 stopniu nasilenia w trakcie pierwszych 8 tygodni po infuzji najczęściej występowały: cytopenie niewyleczone do 28 dnia (17%) i CRS (9%). Najczęściej notowanymi AESI ogółem oraz w stopniu 3 i 4 nasilenia, w okresie po 8 tyg. od infuzji były infekcje (odpowiednio: 39%, 14 i 4%).

Dane z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania *A2101J* (*Schuster 2017*), dotyczą całej populacji pacjentów włączonych do tej próby, tj. chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym, którym podano tisagenlecleucel. Zespół uwalniania cytokin raportowano u 57% pacjentów włączonych do badania *A2101J*. Poważny CRS odnotowano u 5 pacjentów. 1 z nich otrzymał tocilizumab, żaden z nich w związku z zespołem uwalniania cytokin nie otrzymał glikokortykosteroidów. Drugim co do częstości występowania AE o szczególnym znaczeniu była neurotoksyczność (39% pts, nie spełnia ¼ z nich doświadczyła neurotoksyczności w ≥ 3 stopniu nasilenia). Brak informacji, w której grupie pacjentów (DLBCL czy FL) raportowano AESI, stanowi ograniczenie, niepozwalające jednoznacznie określić profilu bezpieczeństwa zastosowanego leczenia w analizowanej populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

Jednym z rozważanych parametrów bezpieczeństwa jest także utrata pacjentów z badania lub leczenia.

Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z badania, jeszcze przed podaniem leczenia tisagenlecleucel em były: niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019 (21,7% w badaniu *A2101J*), szybki postęp choroby (13% w *A2101J*) oraz zgony i decyzja lekarza (po 9,7% w badaniu *JULIET*).

W wydłużonych fazach badania *CORAL* nie przeprowadzono oceny pełnego profilu bezpieczeństwa w analizowanej populacji pacjentów. W badaniach *CORAL-extension 1 i 2* zamieszczono skrótove informacje dotyczące liczby pacjentów, dla których dane zostały uwzględnione w analizie (z 75 pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT, 75 poddano ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie, a 73 w ramach analizy przeżycia).

Porównanie profilu bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych, tj. technologii Kymriah® oraz terapii ratunkowej z powodu bardzo ograniczonej ilości danych w tym zakresie, pochodzących z badań *CORAL-extension studies 1 i 2*, jest utrudnione. Należy jednak podkreślić, iż w próbach oceniających terapię ratunkową znacznie częściej raportowano wystąpienia zgonów, co widoczne jest w szczegółowej analizie przeżycia, przeprowadzonej w części dotyczącej skuteczności obu metod leczenia. Podsumowując, stosowanie innowacyjnej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucel em w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, cechuje się lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego o terapię ratunkową.

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano publikacji/doniesień konferencyjnych, w których zamieszczono wyniki badań oceniających efektywność praktyczną tisagenlecleucel em vs terapia ratunkowa (dane porównawcze). Dostępne były natomiast nieporównawcze doniesienia dotyczące praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z r/r DLBCL, tj. *Riedell 2019/Riedell 2020, Pennisi 2020, Pasquini 2019, Jaglowski 2019* oraz *Chong 2019*.

Wyniki badania *Pasquini 2019* (N=37), potwierdzają wysokie odsetki pacjentów, u których raportuje się wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem (58%) oraz odpowiedzi całkowitej (40%). Notowano niższe niż w badaniach klinicznych częstości występowania zespołu uwalniania cytokin ogółem (43%) i w 3-4 stopniu nasilenia (8%) oraz zdarzenia niepożądane neurologiczne ogółem (16%) i w 3-4 stopniu nasilenia (5%).

Kymriah[®] (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Wyniki uzyskane w ramach badania Jagłowski 2019 (N=47) są zbliżone do rezultatów osiągniętych w kluczowej próbie klinicznej JULIET w zakresie odsetków wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (59,6%) oraz odpowiedzi całkowitej (38%). Notowano niższe niż w badaniach klinicznych częstości występowania zespołu uwalniania cytokin w ≥ 3 stopniu nasilenia oraz neurotoksyczności (zespół ICANS) w ≥ 3 stopniu nasilenia (po ~4%). W grupie pacjentów z CRS podano tocilizumab (u 40,9%) i kortykosteroidy (9,1%). W czasie okresu obserwacji raportowano wystąpienie zgonu u 30% pacjentów, wszystkie z powodu progresji choroby, żaden z nich nie był skutkiem toksyczności związanej z zastosowaniem tisagenlecleucelu.

W badaniu Riedell 2019/Riedell 2020 (N=75) uzyskano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie zarówno w dniu 30 (59% w przypadku ORR oraz 44% w przypadku CR) jak i dniu 90 (ORR: 48%, CR: 39%) po infuzji tisagenlecleucelem. Wyniki te potwierdzają bardzo dobrą skuteczność (zbliżoną do rezultatów z badania rejestracyjnego) ocenianej interwencji w zakresie omawianych punktów końcowych. W pracy tej odnotowano niskie odsetki występowania zespołu uwalniania cytokin oraz neurotoksyczności w ≥ 3 stopniu nasilenia, odpowiednio 1% i 3%. Raportowano wystąpienie 4 zgonów (6%) niezwiązanych z progresją choroby.

W ramach badania Chong 2019 (N=24) wykazano, iż stosowanie tisagenlecleucelu u dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL prowadzi od uzyskania wysokich odsetków całkowitej odpowiedzi na leczenie (46%) w długim okresie obserwacji wynoszącym 4 lata. Bardzo dobre wyniki raportowano także w zakresie analizy przeżycia. Mediana przeżycia całkowitego była 2-krotnie większa od uzyskanej w głównym badaniu klinicznym JULIET (ponad 22 miesiące), a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,8 miesięcy, co stanowi także wartość lepszą od danych zaczerpniętych z prób klinicznych.

Częstość występowania zespołu uwalniania cytokin oraz neurotoksyczności typu ICANS ogółem uzyskana w badaniu Pennisi 2020 (N=13) jest zbliżona do innych danych raportowanych w ramach praktyki klinicznej. Po infuzji tisagenlecleucelem ww. zdarzenia niepożądane były w 1 lub 2 stopniu nasilenia.

Tabela 3. Porównanie danych dotyczących efektywności z badań klinicznych vs badań RWE - tisagenlecleucel

Parametr	Badania kliniczne	Badania typu RWE				
	JULIET ^A	Chang 2019	Jagłowski 2019	Pasquini 2019	Pennisi 2020	Riedell 2019/Riedell 2020
Skuteczność						
Mediana OS	11,1 msc	22,2 msc	-	-	-	-
ORR*	52,2%	-	59,6%	58%	-	48%**
CR*	38,5%	46%	38,3%	40%	-	39%**
Bezpieczeństwo						
Zespół uwalniania cytokin ≥ 3 stopnia nasilenia	22%*	-	4,3%	8% ^{^^}	0%	1%
AE neurologiczne ≥ 3 stopnia nasilenia	12%*	-	4,3%	5% ^{^^}	0%	3%

^A analiza skuteczności /bezpieczeństwa opiera się odpowiednio na wynikach dla N = 115/111; ^{^^} dla 3/4 stopnia nasilenia; * dla okresu obserwacji ≥ 3 miesiące; ** wyniki po 90 dniach leczenia;

Reasumując, wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej potwierdzają wysoką skuteczność tisagenlecleucelu w obrębie parametrów przeżycia i odpowiedzi na leczenie, a profil bezpieczeństwa był zbliżony lub lepszy względem analogicznego uzyskiwanego w ramach prób klinicznych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji (produkt leczniczy terapii zaawansowanej Kymriah[®] z substancją czynną: tisagenlecleucel), stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego,

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

potwierdziła, że tolerancja leczenia jest akceptowalna, a profil bezpieczeństwa dopuszczalny mając na uwadze stopień zaawansowania analizowanej jednostki chorobowej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah®, najczęściej odnotowywanymi (bardzo często ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi wg klasyfikacji MedDRA podczas terapii opartej o tisagenlecleucel są infekcje (wirusowe, bakteryjne i grzybicze), zespół uwalniania cytokin i hipogammaglobulinemia jako zaburzenia pracy układu immunologicznego, zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci gorączki neutropenicznej, leukopenii, limfopenii, niedokrwistości i małopłytkowości, zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia), zaburzenia psychiczne (stan majaczeniowy, lęk, zaburzenia snu), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, encefalopatia), arytmia jako zaburzenie pracy serca, zaburzenia naczyniowe (hipotensja, nadciśnienie), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel, niedotlenienie narządów i tkanek, duszność), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha), wysypka jako zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból stawów), ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk, ból, dreszcze) oraz odchylenia w badaniach diagnostycznych (zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej).

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji. Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków zidentyfikowano natomiast listę produktów poddanych dodatkowemu monitoringowi, na której znajduje się tisagenlecleucel, będący substancją aktywną nowego produktu, leku biologicznego (Kymriah®), który w zgodzie z przepisami prawnymi, podlega procedurze PASS, polegającej na zidentyfikowaniu, scharakteryzowaniu lub określeniu zagrożenia związanego ze stosowaniem leków lub potwierdzeniu aktualnego profilu bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów leczniczych. Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji (bez podziału na wskazanie) zidentyfikowano na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring.

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah®, w ramach którego zamieszczono istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w czasie terapii CAR-T z udziałem tisagenlecleucel, opierają się na ChPL omawianej interwencji. Celem minimalizacji ryzyka wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych konieczne jest przestrzeganie zapisów ChPL, podobnie jak w przypadku odnotowania poszczególnych AEs (w tym CSR).

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że tisagenlecleucel (Kymriah®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, cechuje się dobrze przebadanym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest tolerowane w sposób umiarkowany.

Wnioski

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, którzy stanowią populację docelową. Analiza obejmuje porównanie z refundowaną technologią opcjonalną w postaci terapii ratunkowej.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji, a wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Kymriah® należy do technologii medycznej CAR-T CD19, w której stosuje się autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19. Tisagenlecleucel jest więc autologiczną, immunokomórkową i wysoce zaawansowaną terapią przeciwnowotworową, która polega na genetycznym przeprogramowaniu własnych komórek (limfocyty T) pacjenta z transgenem kodującym chimeryczny receptor antygenowy (CAR) w celu identyfikacji złośliwych i niezłośliwych komórek B wykazujących ekspresję CD19. Autologiczny materiał pobrany od pacjenta w czasie leukaferazy jest w laboratorium produkcyjnym wzbogacany w limfocyty T, które są następnie aktywowane/transdukowane, namnażane *ex vivo* do osiągnięcia docelowej dawki, a następnie kriokonserwowane przed wystaniem do ośrodka zajmującego się leczeniem danego pacjenta i podane, co bardzo istotne, w postaci jednorazowej infuzji dożyłnej. Jest to szczególnie ważne w terapii pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy najczęściej są już po kilku etapach leczenia składowych się z częstych infuzji leków oraz wielu zabiegów

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

diagnostycznych. Każdy kolejny schemat leczenia z dodatkowymi infuzjami stanowi bardzo duże obciążenie dla organizmu z powodu występowania toksyczności oraz przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia.

Badaniami, których wyniki uwzględniono w niniejszej analizie są: *JULIET i A2101J* - dla ramienia tisagenlecleucelu oraz fazy wydłużone badania *CORAL*, które stanowiły kluczowe źródło na temat efektywności komparatora w analizowanej populacji pacjentów.

Podsumowując wyniki niniejszej analizy, stosowanie nowatorskiej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucelem w terapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego cechuje się znacząco lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego o terapię ratunkową. Analiza wykazała przewagę tisagenlecleucelu w kluczowych punktach końcowych z zakresu oceny skuteczności, takich jak: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie ogółem i całkowita odpowiedź na leczenie. Należy również podkreślić, mimo braku danych porównawczych (brak wyników dla terapii ratunkowej), iż zaobserwowano pozytywny wpływ terapii z tisagenlecleucelem na: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od progresji choroby. Ponadto stosowanie Kymriah w analizowanej populacji pacjentów skraca czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zwiększa szansę na wydłużenie czasu trwania remisji oraz pozytywnie wpływa na parametry oceny jakości życia.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż pacjenci z oporną/nawrotową postacią DLBCL narażeni są na istotne klinicznie pogorszenie jakości życia. Są to osoby zwykle po długim okresie leczenia, które przeszły wiele etapów terapii, będąc wielokrotnie hospitalizowani. Dodatkowo łączy się to ze współwystępowaniem chorób wywołanych terapią, ograniczonym fizycznym, emocjonalnym i psychosocjalnym funkcjonowaniem oraz obecnością długoterminowych klinicznych i psychosocjalnych następstw, włączając w to nowotwory drugorzędowe. Leczenie tisagenlecleucelem, także poprzez pojedyncze podanie terapii, znacząco obniża częstość wizyt pacjenta w szpitalu, zwiększając szansę dla chorego i jego rodziny na powrót do normalnego życia.

Obecnie pacjenci z oporną lub nawrotową postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego stanowią grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych zarówno w zakresie poprawy kluczowych efektów leczenia w postaci uzyskania długotrwałej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia przeżycia, jak i pod względem utrzymania jakości życia na oczekiwanym poziomie.

Zasadne jest zatem stwierdzenie, iż pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah®, w postaci udostępnienia tej opcji terapeutycznej w ramach wnioskowanego programu I ekowego, przyczyni się do poprawy efektywności leczenia pacjentów (w postaci zwiększenia szans na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia życia), stanowiąc także szansę poprawy jakości ich życia, co przyniesie niewątpliwie dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, nawracającym lub opornym na leczenie.

3. METODYKA

3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o objęcie refundacją leków (tzw. „minimalne wymagania”) [1, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanym na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej (tisagenlecleucel), opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. Analizę kliniczną, tj. analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
2. Ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu rzeczywistej praktyki (opcjonalnie).

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P – ang. *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I – ang. *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C – ang. *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – w ramach tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O – ang. *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie);
 - (S – ang. *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie.

Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

1. sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
2. konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
3. przegląd bazy informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
4. systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 1. narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 2. wykonanie zestawień tabelarycznych, pokazujących konstrukcję i wyniki badań klinicznych.
- Analiza ilościowa:
 1. ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 2. w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA.
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

3.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

3.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla Kymriah®

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Populacja dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia**
Interwencja (I)	Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji - autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Kymriah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Komparatory (C)	Terapia ratunkowa	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. <i>event-free survival</i>); Przeżycie wolne do progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>); Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), całkowita remisja (odpowiedź) (CR, ang. <i>complete remission</i>), niepotwierdzona remisja (odpowiedź) całkowita (CRu, ang. <i>unconfirmed complete remission</i>), odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>), choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>) nawrót choroby (RD, ang. <i>relapsed disease</i>) progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>); Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. <i>time to response</i>); Czas trwania remisji (DoR, ang. <i>duration of remission</i>); Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy <i>Short-Form 36 (SF-36)</i> oraz <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)</i>. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane (AEs); ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane 	<p>1) Badania, w których oceniano jedynie parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne tisagenlecleucelu, immunogenność, parametry oceniające biodostępność lub biochemię leku</p> <p>2) Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</p>

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	wymagające specjalnej uwagi (AESI), poszczególne AEs; <ul style="list-style-type: none"> • Utrata pacjentów z badania /z leczenia 	
Typ badań (S)	Przeglądy systematyczne; Randomizowane badania kliniczne; Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji; Badania jednoramienne*; serie przypadków* Badania / analizy retrospektywne (w przypadku braku innych doniesień naukowych)	Opisy przypadków, Badania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi; Badania przedkliniczne
Inne kryteria	Badania opublikowane; Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)	Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty zawierające jedynie wyniki cząstkowe), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe

*praktyka ogólnie przyjęta w przypadku chorób rzadkich, ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych w tego typu jednostkach chorobowych; **mając na uwadze, iż niniejsza analiza dotyczy choroby rzadkiej, w uzasadnionych przypadkach uwzględniano również wyniki dla szerszej populacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną tisagenlecleucelu i zdefiniowanego komparatora. Konieczne zatem było przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 5. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Populacja dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia**

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja (I)	Terapia ratunkowa	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory (C)	Jakikolwiek komparator/Brak komparatora	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. <i>event-free survival</i>); Przeżycie wolne do progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>); Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), całkowita remisja (odpowiedź) (CR, ang. <i>complete remission</i>), niepotwierdzona remisja (odpowiedź) całkowita (CRu, ang. <i>unconfirmed complete remission</i>), odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>), choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>) nawrót choroby (RD, ang. <i>relapsed disease</i>) progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>); Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. <i>time to response</i>); Czas trwania remisji (DoR, ang. <i>duration of remission</i>); Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy <i>Short-Form 36 (SF-36)</i> oraz <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)</i>. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, 	<p>1) Badania, w których oceniano jedynie parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne immunogenność, parametry oceniające biodostępność lub biochemię leku</p> <p>2) Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</p>

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI), poszczególne AEs; • Utrata pacjentów z badania /z leczenia	
Typ badań (S)	Przeglądy systematyczne; Randomizowane badania kliniczne; Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji; Badania jednoramienne; serie przypadków	Opisy przypadków, Badania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi; Badania przedkliniczne Badania typu real-world data Analizy retrospektywne
Inne kryteria	Badania opublikowane; Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)	Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty zawierające jedynie wyniki częściowe), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Analiza efektywności praktycznej – badanie typu *real-life experience* (m.in. dane z rejestrów, dane postmarketingowe);
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg Charakterystyki Produktu Leczniczego;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO UMC;
 - opublikowane badania wykluczone z analizy głównej (nie spełniające predefiniowanych kryteriów włączenia), w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

3.4. Metody identyfikacji badań

3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano tisagenlecleucel (Kymriah®) stosowany jako zaawansowane leczenie przeciwko chłoniakowi rozlanemu z dużych komórek B w analizowanej populacji pacjentów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. Medical Subject Headings) i EMTREE (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews);
- inne przeglądy doniesień (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 12.1 (łącznie wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych).

Ostatnie przeszukiwanie w bazach medycznych przeprowadzono 4.03.2020 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (WM, MG). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (według definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. Medical Subject Headings) i Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov;
 - www.clinicaltrialregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boolé'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 4.03.2020 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku 12.1.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (WM, MG), którzy w przypadku wystąpienia niezgodności uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

Wyszukiwanie dla komparatora: schematy terapii ratunkowej

W przypadku nieodnalezienia badań *head-to-head* dla porównania Kymriah® vs terapia ratunkowa we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono dodatkowe systematyczne wyszukiwanie dla komparatora. Jego celem była identyfikacja prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej lub badań pozwalających jakościowo zestawić wyniki (*naive comparison*) dla interwencji i komparatora (w przypadku niezidentyfikowania badań z grupami kontrolnymi).

Wyszukiwanie dla komparatora przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną powyżej. Przeszukano 3 główne bazy i informacji medycznej, tj. Medline przez PubMed, Cochrane Library oraz EMBASE, w dniu 4 marca 2020 r.

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania dla interwencji alternatywnej zastosowano ograniczenia w postaci: jednostki chorobowej nawracający/oporny DLBCL (załącznik 12.2).

3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych/w trakcie rekrutacji dla ocenianej interwencji (tisagenlecleucel, Kymriah®) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „tisagenlecleucel OR Kymriah”.

W zakresie roważanej interwencji (Kymriah) odnaleziono w wyżej wymienionych bazach (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) odpowiednio 69 (w tym 4 dotyczą wnioskowanej populacji) oraz 10 badań klinicznych (1 dla wnioskowanej populacji).

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej.

Tabela 6. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy – Kymriah®

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
EudraCT Number: 2014-003060-20 (CCTL019C2201) (A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL))	Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z nawrotową/oporną postacią DLBCL, u których co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia zakończyły się niepowodzeniem i którzy nie kwalifikują się do przeszczepu HSCT (N=100)	tisagenlecleucel	W toku; badanie bez dostępnych wyników na stronie internetowej rejestru

Data wyszukiwania: 2.03.2020r.

Tabela 7. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy – Kymriah®

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
NCT02445248 (A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL))	Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z nawrotową/oporną postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego ASCT (N=115)	tisagenlecleucel	Aktywne, brak rekrutacji; badanie bez dostępnych wyników na stronie internetowej rejestru; JULIET
NCT03570892 (Tisagenlecleucel Versus Standard of Care in Adult Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Randomized, Open Label, Phase III Trial (BELINDA))	Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z histologicznie potwierdzoną agresywną postacią chłoniaka nieziarniczego z komórek B (w tym DLBCL) w fazie nawrotu/progresji po pierwszej linii leczenia (N=318 ogółem dla NHL)	tisagenlecleucel vs standard of care (platinum-based immunochemotherapy (ie. R-ICE, R-GemOx, R-GDP, R-DHAP)+ High dose chemotherapy (ie. BEAM) + autologous HSCT)	Etap rekrutacji

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
NCT02030834			
(Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR α and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas)	Dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z nawrotową lub oporną postacią chłoniaków (w tym DLBCL) (N=63 ogółem)	tisagenlecleucel	Aktywne, brak rekrutacji
NCT03642626			
(Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies)	Dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z nawrotową lub oporną postacią chłoniaków (w tym DLBCL) (N=łącznie 120; do badania włączono również pacjentów z RR B-ALL)	tisagenlecleucel	Etap rekrutacji

Data wyszukiwania: 2.03.2020r..

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla adekwatnego komparatora (schematy chemioterapii ratunkowej) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: (rituximab OR pixantrone OR ESHAP OR GMALL) AND „Diffuse Large B Cell Lymphoma”. Zastosowano także filtry: „Adult”, „Older Adult”, „Completed studies” (w clinicaltrials.gov) oraz „Adults”, „Completed” (w clinicaltrialsregister.eu). Słowo „rituximab” użyto celem identyfikacji schematów opartych o tę substancję (R-ICE, R-DHAP, R-IVAC, R-hyperCVAD, R-ESHAP, R-GDP, R-IVE, R-Gem-Ox, R-CHOP).

W zakresie rozważanych komparatorów odnaleziono w wyżej wymienionych bazach (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) odpowiednio 190 (w tym 3 dotyczące analizowanej populacji) oraz 155 badań klinicznych (2 dla wni oskowanej populacji).

Zi dentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej.

Tabela 8. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy – interwencja alternatywna

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
2011-003849-18			
(A multi-center, phase IB/II, open label, single arm study of inotuzumab ozogamicin plus rituximab (R-CMC544) alternating with gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GEMOX) in patients aged from 18 to 80 years with CD20 and CD22 positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in relapse after/refractory to 1 st or 2 nd line treatment, who are no candidates for autologous transplant)	Dorośli pacjenci (18-80 lat) z nawrotową /oporną postacią DLBCL (N=40)	R-Gem-Ox zamiennie z R-CMC544	Zakończone (wyniki nieopublikowane)
2014-004794-16			
(An open label multicenter Phase Ib/II trial to determine the dose of BI 836826 in combination with gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) and	Dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z nawrotową /oporną postacią DLBCL (N=160)	BI 836826-Gem-Ox vs R-Gem-Ox	Zakończone (wyniki opublikowane jedynie dla BI 836826-GemOx)

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
<i>the efficacy of BI 836826 – GemOx versus rituximab (R) with GemOx (R- GemOx) in patients with relapsed/refractory diffuse B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for, or have relapsed/progressed after autologous/allogenic stem cell transplant)</i>			

Data wyszukiwania: 6.04.2020r.

Tabela 9. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy – interwencja alternatywna

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
NCT00169195 (Gemcitabine-oxaliplatin Plus Rituximab(R-GEMOX) in Refractory/Relapsed Patients With CD 20 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma, Non Eligible for High-dose Chemotherapy Followed by Autotransplantation)	Dorośli pacjenci (18-75 lat) z nawrotową /oporną postacią DLBCL (N=49)	R-Gem-Ox	Zakończone (wyniki nieopublikowane)
NCT00137995 (Randomized Study of ICE Plus RITUXIMAB Versus DHAP Plus Rituximab in Previously Treated Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma, Followed by Randomized Maintenance With Rituximab)	Dorośli pacjenci (18-65 lat) z nawrotową /oporną postacią DLBCL (N=481)	R-ICE vs R-DHAP	Zakończone (wyniki nieopublikowane), badanie CORAL)
NCT01562990 (A Multi-center, Phase IB/II, Open Label, Single Arm Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab (R-CMC544) Alternating With Gemcitabine-oxaliplatin Plus Rituximab(R-GEMOX)in Patients Aged From 18 to 80 Years With CD20 and CD22 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in Relapse After/Refractory to 1ST or 2ND Line Treatment, Who Are no Candidates for Autologous Transplant)	Dorośli pacjenci (18-80 lat) z nawrotową /oporną postacią DLBCL (N=11)	R-Gem-Ox zamiennie z R-CMC544	Zakończone (wyniki nieopublikowane)

Data wyszukiwania: 6.04.2020r.

3.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian;
- dla danych typu „time to event” wyniki przedstawiono w postaci median oraz hazardu względnego.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby (WM, MG), przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

3.6. Ocena jakości danych

3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego i interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. selection bias) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. performance bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. attrition bias) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. detection bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. reporting bias) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, po zważając na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [11]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. W przypadku zidentyfikowania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy wykorzystano skalę AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [13].

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [1].

3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

3.7. Analiza ilościowa

3.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 7, 8, 9]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4, 7]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [10].

3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4] za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

3.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagą na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

3.8. Metaanaliza statystyczna

3.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu i interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

3.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [4]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

3.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu i interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

4. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o objęcie refundacją oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

Wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono bez ograniczenia na datę opublikowania przeglądu.

W wyniku przeszukiwania baz i informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) i innych materiałów/ stron nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych spełniający kryteria włączenia do analizy (PICOS) i zawierających najnowsze wyniki badań z zakresu omawianego problemu decyzyjnego, tj. opublikowanych w latach 2017-2019 roku.

[REDAKCYJNA PRZECIWKŁADA] dla Kymriah®, w ramach, której analizowano dane zebrane z poziomu pacjentów z dwóch dostępnych dla wnioskowanej populacji pacjentów, prób klinicznych *JULIET (C2201)* i *A2101J (University of Pennsylvania Study)* oraz badań dla adekwatnego komparatora, tj. terapii ratunkowej (fazy wydłużone badania *CORAL: CORAL-extension study 1* i *CORAL-extension study 2*). Badania, które zawiera ww. przegląd systematyczny dla ocenianej interwencji i komparatora, zostały włączone do niniejszej analizy.

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

[Redacted content]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA

W ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań *head-to-head*, bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu z adekwatnym komparatorem, tj. terapią ratunkową, w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Odnaleziono natomiast 2 jednoramienne badania oceniające efektywność kliniczną Kymriah® (tisagenlecleucel) w analizowanej populacji pacjentów:

1. *JULIET (C2201)* [21, 22] – jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II, w toku;
2. *A2101J (University of Pennsylvania Study)* [42] – jednoramienne badanie obserwacyjne fazy IIa typu case-series.

Podstawowym źródłem danych z badania *JULIET* są: publikacja *Schuster 2018, Schuster 2018_poster* oraz abstrakty konferencyjne (*Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2, Andreadis 2019*).

W przypadku dodatkowego badania *A2101J*, informacje na temat metodologii oraz wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii zaczerpnięto z publikacji *Schuster 2017*.

W związku z powyższym, celem przedstawienia porównania tisagenlecleucel vs terapii ratunkowa przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla komparatora. W jego wyniku zidentyfikowano 2 opracowania oceniające efektywność stosowania potencjalnych interwencji alternatywnych w analizowanej populacji pacjentów oraz badania dla piksantronu, stanowiącego nieadekwatny komparator (szczegółową argumentację zamieszczono w APD [14]):

1. Badanie *CORAL (Gisselbrecht 2010 [46], Gisselbrecht 2012 [47])*: na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono wyniki pochodzące z dwóch publikacji dotyczących wydłużonych faz tej randomizowanej próby klinicznej, tj. *van den Neste 2017 (CORAL extension study 1)* [43] i *van den Neste 2016 (CORAL extension study 2)* [44];
2. *SCHOLAR-1 (Crump 2017)* [145] - międzynarodowe, retrospektywne badanie na spoolowanych danych z poziomu pacjenta pochodzących z 4 źródeł: 2 badań obserwacyjnych, tj. MDACC (*MD Anderson Cancer Center*) i IA/MC (*Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence*) oraz dwóch badań III fazy z randomizacją, tj. *Canadian Cancer Trials Group study LY.12* i *LYSARC (Lymphoma Academic Research Organization) – CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma)*;
3. *PIX301 (Pettengell 2012)* [203] i *Eyre 2016* [204] – badania oceniające efektywność leczenia piksantronem. *PIX301* jest randomizowaną międzynarodową, wieloośrodkową, próbą kliniczną fazy III typu *open-label*, natomiast *Eyre 2016* retrospektywnym wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym.

Finalnie w ramach niniejszej analizy uwzględniono porównanie oceniające wyniki zaczerpnięte z badań:

- *JULIET* i *A2101J* dla tisagenlecleucelu
- wydłużonych faz badania *CORAL* dla komparatora - *van den Neste 2016* (z populacją pacjentów, którzy nie przeszli planowanego przeszczepu ASCT z powodu zdarzeń prowadzących do wycofania między cyklem 1 a zaplanowanym ASCT i którzy byli kandydatami do schematu trzeciej linii) oraz *van den Neste 2017* (pacjenci z nawrotem po przeszczepie).

Wykluczono natomiast opracowanie *SCHOLAR-1* z powodu klinicznie istotnych parametrów w obrębie charakterystyki populacji, różnicujących porównywane dane (*JULIET* vs *SCHOLAR-1*), stanowiące o heterogeniczności obu populacji, a w szczególności szeroki zakres statusu sprawności wg ECOG (0-4) dla pacjentów włączanych do *SCHOLAR-1*, natomiast w głównym badaniu *JULIET* kryterium kwalifikacji pacjentów wskazywało na status ECOG 0 lub 1. W analizie *SCHOLAR-1* uwzględniono pacjentów z opornymi postaciami

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

chłoniaków nieziarniczych, z czego 87% stanowili chorzy z DLBCL, pozostali TFL, PMBCL lub nieokreśleni, w próbie *JULIET* 79% to chorzy z DLBCL, 19% z TFL, pozostałe 2% nieokreśleni. Oporność na wcześniejsze leczenie stwierdzono u ~55 (*JULIET*) i 86% (*A2101J*) pacjentów - ramię *tisagenlecleucel* oraz u ~30% pts (oporność pierwotna) i ~50% (oporność ≥ 2 linii leczenia) w analizie *SCHOLAR-1* – ramię terapii ratunkowej. Znaczna część chorych włączonych do analizowanych badań miała nawrotową postać choroby: 95% pacjentów przeszło wcześniej 2 lub więcej linii leczenia/wszyscy stosowali terapię ratunkową – ramię *tisagenlecleucel*; co najmniej 2 wcześniejsze linii leczenia u ~50% pacjentów w *SCHOLAR-1*. Istotnym ograniczeniem analizy *SCHOLAR-1* jest jego niska wiarygodność (oceniono opisowo (bez użycia zwalidowanego narzędzia) ze względu na to, iż jest to opracowanie w ramach którego retrospektywnie badano wyniki uzyskane w kilku innych próbach, co niewątpliwie może obniżyć jakość oszacowań wykonanych o tak przedstawione dane), wynikającą z wybiórczego włączania pacjentów z czterech badań: dwu obserwacyjnych oraz dwu badań III fazy z randomizacją (w tym próba *CORAL* – ryzyko powielenia danych względem istniejącego porównania *JULIET* vs *CORAL-extension studies*). Podejście to jest z spójne z zaprezentowanym w ramach rekomendacji NICE 2019 [18], w którym dodatkowo wskazano, iż populacja pacjentów z opracowania *SCHOLAR-1* nie jest reprezentatywną wobec populacji chorych w praktyce klinicznej.

Niniejsza analiza nie zawiera również porównania efektywności klinicznej *tisagenlecleucel* vs *piksantron* z przyczyn podanych w ramach Analizy problemu decyzyjnego dołączonej do niniejszego wniosku, a zgodnych z obowiązującymi wytycznymi HTA, wg których komparatorem powinna być refundowana praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce klinicznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię, dodatkowo jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi [redacted]). Mając na uwadze powyższe należy wskazać na następujące kwestie:

- a) Leczenie *piksantronem* obejmuje w Polsce niewielką grupę chorych (odpowiednio 44 i 68 pacjentów w latach 2018 i 2019 – na podstawie danych NFZ) – kwestię *piksantronu* jako nieadekwatnego komparatora dla *tisagenlecleucel* poruszono również w dokumencie NICE 2019: nie stanowi częstej praktyki klinicznej;

- c) Wskazanie refundacyjne dla *piksantronu* w ramach programu lekowego – zapis o „braku przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie” (PL: B.93. *Piksantron* w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)), stąd *piksantron* nie należy traktować w kategoriach terapii definitywnej z intencją wyleczenia (wzorem *Kymriah*[®]), lecz bardziej jako leczenia pomostowe do ewentualnego wykonania przeszczepu
- d) Dodatkowym kryterium umożliwiającym leczenie *piksantronem* w ramach programu lekowego jest wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na *antracydyny* lub *antracenediony*, co stoi w wyraźnej sprzeczności z populacją pacjentów włączanych do badania *JULIET*.

Dodatkowo, w oparciu o analizę 2 odnalezionych badań dla *piksantronu* cechujących się reprezentatywną liczbą pacjentów, przyjętą na poziomie ≥ 20 tj., *PIX301* i *Eyre 2016* należy stwierdzić istotną heterogeniczność w zakresie populacji (głównie w obrębie czynników prognostycznych) włączonych do ww. badań względem badania *JULIET*, w szczególności: 1) 54% pacjentów w badaniu *Eyre 2016* miało status sprawności 2-4, w próbie *PIX301* 63% chorych miało ECOG 1-2 a w badaniu *JULIET* wszyscy pacjenci mieli 0-1 pkt wg ECOG z czego blisko 60% uzyskało 0 punktów; 2) w badaniu *Eyre 2016* większy odsetek pacjentów (94%) miało 2 lub więcej punktów wg IPI (ang. *International Prognostic Index*), a w badaniu *JULIET* IPI ≥ 2 miało 73% badanych osób. Pacjenci

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

w grupie objętej terapią piksantronem mogą nie mieć wystarczająco dobrego stanu zdrowia aby przejść na terapię CAR-T; 3) ramię komparatora w randomizowanym badaniu *PIX301* miało postać monoterapii (*single-agent chemotherapy*) a część pacjentów nie kwalifikowałaby się do terapii CAR-T ze względu na niewystarczająco dobry stan zdrowia; 4) w badaniu *PIX301* jedynie 54% chorych stosowało wcześniej rytuksymab, natomiast w badaniu *JULIET* zdecydowana większość. Stanowi to podstawę do rezygnacji z porównania obu technologii medycznych, ponieważ porównanie w oparciu o wysoce heterogeniczne badania prowadzi do ograniczonych i mało wiarygodnych wniosków oraz obarczone jest wysokim ryzykiem błędnego wnioskowania.

5.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej zidentyfikowanych badań, które włączono do niniejszej analizy, szczegółowo omówiona została poniżej.

Jakościowe zestawienie wyników z badań dla *tisagenlecleucelu (JULIET (C2201), A2101J (University of Pennsylvania Study))* oraz dla terapii ratunkowej (*CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2*) niesie za sobą ograniczenia wynikające z heterogeniczności uwzględnionych prób.

Wszystkie włączone próby, zarówno dla interwencji ocenianej jak i komparatora były badaniami nieporównawczymi (jednoramienne próby kliniczne, fazy wydłużone badania - *CORAL* to badanie randomizowane z dwoma grupami, natomiast uwzględnione w niniejszym opracowaniu fazy *extension* to dane bez aktywnej kontroli).

Badanie *JULIET* było próbą wielośrodkową fazy II, natomiast *A2101J* jednośrodkową fazy IIa, Oba analizowane badania dla *tisagenlecleucelu* były próbami otwartymi (typu *open-label*). Badanie *CORAL* było eksperymentem wielośrodkowym.

Analizowane badania kliniczne charakteryzują się odmiennymi okresami obserwacji. Mediana czasu obserwacji w próbie *JULIET* 19,3 miesięcy, natomiast w badaniu *A2101J* 28,6 miesięcy. W próbach oceniających efektywność terapii ratunkowej (fazy *extension* badania *CORAL*) mediana okresu obserwacji mieściła się w przedziale 30-33 miesiące. W przypadku części punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności (przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie ogółem, całkowita odpowiedź na leczenie) dostępne były wyniki, które można było porównać jakościowo.

Różnice metodologiczne można również dostrzec w zakresie dawkowania. W przypadku terapii z udziałem *tisagenlecleucelu*, odmiennie były wartości wskazujące na ilość zmienionych limfocytów T, które drogą infuzji podawano włączonym do badań pacjentom. W badaniach oceniających komparator, należy podkreślić różnorodność terapii ratunkowych stosowanych jako leczenie III linii (np. schematy ICE-like, DHAP-like, zawierające gemcytabinę, CHOP-like itp.), których podawanie dostosowywano do zaleceń obowiązującym w każdym z krajów i ośrodków biorących udział w badaniu.

Niejednorodność kliniczną badanych populacji zaobserwowano pomiędzy porównywanymi interwencjami (*tisagenlecleucel* vs terapia ratunkowa).

Badanie *JULIET* zostało zaprojektowane celem przeprowadzenia oceny efektywności leczenia z udziałem *tisagenlecleucelu* w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL, natomiast w próbie *A2101J* badano pacjentów z zaawansowanymi chłoniakami nieziarniczymi z komórek B (w tym DLBCL).

Do badania *CORAL-extension study 1* włączano pacjentów, u których odnotowano nawrót po ASCT przed lub po randomizacji do ramienia rytuksymab lub obserwacja, natomiast w ramach *CORAL-extension study 2* włączano pacjentów, którzy nie przeszli planowanego przeszczepu ASCT z powodu zdarzeń prowadzących do wycofania między cyklem 1 a zaplanowanym ASCT i którzy byli kandydatami do schematu trzeciej linii leczenia.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

W próbie klinicznej *JULIET* analizowano dane pochodzące od 115 pacjentów, natomiast w badaniu *A2101J* oceniano wyniki dla 14 osób (mimo iż do leczenia zakwalifikowano 23 pacjentów). W ramach faz wydłużonych badania *CORAL* uwzględniono 75 pacjentów (*CORAL-extension study 1*) oraz 203 chorych (*CORAL-extension study 2*).

W próbach klinicznych dla tisagenlecleucelu włączono pacjentów w wieku: mediana 56 lat (zakres 22-76) (*JULIET*) oraz 58 lat (zakres 25-77) (*A2101J*). Natomiast w badaniach dla terapii ratunkowej wiek pacjentów wynosił: mediana 56 lat (21-68) w badaniu *CORAL-extension study 1*, 55 lat (19-65) w *CORAL-extension study 2*.

Oporność na wcześniejsze leczenie stwierdzono u ~55 i 86% pacjentów – odpowiednio badania *JULIET* oraz *A2101J*. Wcześniejszy przeszczep SCT przeżyła około połowa pacjentów zakwalifikowanych do leczenia z udziałem tisagenlecleucelu. Znaczna część chorych włączonych do analizowanych badań miała nawrotową postać choroby: 95% pacjentów przeszło wcześniej 2 lub więcej linii leczenia/wszyscy stosowali terapię ratunkową (*JULIET*).

Podsumowując, mimo licznych heterogeniczności klinicznych i metodologicznych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, porównanie dla tisagenlecleucelu vs terapia ratunkowa, oparte o jakościowe zestawienie danych, zostało przeprowadzone.

6. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA

6.1.1. Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu vs terapia ratunkowa w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, oparto o następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*);
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. *overall response rate*), całkowita remisja/całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete remission/complete response*), nieopowiadająca się całkowita remisja (CRu, ang. *unconfirmed complete remission*), odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*), choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*), progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*);
- Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. *time to response*);
- Czas trwania remisji (DoR, ang. *duration of remission*), wraz z danymi ujętymi jako relapse-free probability/probability of being relapse free;
- Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy *Short-Form 36 (SF-36)* oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)*.

Autorzy badania *JULIET* wskazali w metodyce, że podstawą do analizy danych dotyczących efektywności tisagenlecleucelu były wyniki dla populacji określonej jako *full set analysis (FAS)*, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali infuzję leku, włączając chorych, w zależności od miejsca produkcji tisagenlecleucelu tj. z terenu US (określanych jako „Main cohort”) lub EU (określonych jako „A cohort”). Dodatkowo, w ramach analizy danych dotyczących odpowiedzi na leczenie włączono również wyniki dla populacji *efficacy analysis set (EAS)*, zdefiniowanej jako pacjenci z kohorty głównej („Main cohort”), dla których minimalny czas obserwacji przez zebraniem danych wynosił 3 miesiące (

Tabela 11).

Dane z zakresu przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie zaprezentowano dodatkowo w oparciu o wyniki analizy ITT, tj. wszystkich chorych włączonych do badania (N= 165). Jednakże, zarówno samo rokowanie dla populacji dedykowanej dla Kymriah® (populacja docelowa jest przykładem wąskiej, zdefiniowanej populacji chorych, uprzednio wielokrotnie leczonych, szczególnie narażonych na ryzyko szybkiej progresji i zgonu) oraz kwestie samej produkcji leku (proces technologiczny produkcji leku wymaga pobrania a następnie podania choremu jego własnych, odpowiednio zmodyfikowanych limfocytów, co sprawia, że leczenie nie może zostać wdrożone niezwłocznie po włączeniu chorego do badania) skutkowało, dużym ryzykiem nieotrzymania leczenia, dlatego też ten rodzaj analizy wyników nie może zostać uznany jako wiarygodne źródło danych o skuteczności Kymriah®.

Tabela 11. Zestawienie analiz zastosowanych w badaniu *JULIET**

Rodzaj analizy	JULIET	
	Definicja	N

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Full analysis set (FAS)	Wszyscy chorych włączeni do leczenia, którzy otrzymali i infuzję ti sagenlecleucelu	111/115*
Efficacy analysis set (EAS)	Wszyscy chorzy z kohorty głównej („Main cohort”), dla których minimalny czas obserwacji przez zebraniem danych wynosił 3 miesiące	93/99*
Safety analysis set (SAS)	Wszyscy chorych włączeni do leczenia, którzy otrzymali i infuzję ti sagenlecleucelu	111*

*w związku z faktem, iż czterech chorych oczekiwało dłużej na infuzję, nie zostali oni włączeni do analiz w momencie pierwszej oceny wyników

Szczegółowe zestawienie publikacji, posterów oraz streszczeń konferencyjnych dla interwencji oraz komparatora przedstawiono w tabeli poniższej (Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 12. Zestawienie pozycji prezentujących wyniki badania JULIET oraz A2101J

Badanie	Tisagenlecleucel				
	Publikacja	Okres obserwacji mediana*	Badanie	Okres obserwacji, mediana*	
JULIET	21. Schuster 2018	14,0 msc	A2101J	35. Levine 2015a	>3 msc
	22. Schuster 2018_poster	19,3 msc		36. Schuster 2014a	bd (cut off 07.2014 r.)
	23. Awasthi 2017a	Bd		37. Schuster 2015a	bd (cut off 07.2015 r.)
	24. Maziarz 2017a	3 msc		38. Schuster 2015a	bd (cut off 02.2015 r.)
	25. Maziarz 2020	19,3 msc		39. Schuster 2015a	Bd (cut off 01.2015 r.)
	26. Schuster 2017a	≥ 3 msc		40. Schuster 2016a	bd (cut off 07.2016 r.)
	27. Schuster 2017b	3,7 msc		41. Schuster 2016a	14 msc (cut off 01.2016 r.)
	29. Borchmann 2018a	14 msc		42. Schuster 2017	28,6 msc (cut off 05.2017 r.)
	30. Brochmann 2018b	17,3 msc			
	31. Andreadis 2019a	bd			
	32. Schuster 2019a	19 msc			
	33. Schuster 2018a	19,3 msc			
	34. Schuster 2019a	19 msc			

*o ile nie oznaczono inaczej

Tabela 13. Zestawienie pozycji prezentujących wyniki badania CORAL

Badanie	Leczenie ratunkowe	
	Publikacja	Okres obserwacji, mediana

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

CORAL	43. <i>van den Neste 2017</i>	32,8 msc
	44. <i>van den Neste 2016</i>	30,1 msc
	45. <i>van den Neste 2015</i>	32,8 msc
	46. <i>Gisselbrecht 2010</i>	27 msc
	47. <i>Gisselbrecht 2012</i>	44 msc
	48. <i>Gisselbrecht 2007a</i>	min. 12 msc
	49. <i>Gisselbrecht 2009a</i>	bd
	50. <i>Gisselbrecht 2011a</i>	44 msc
	51. <i>Gisselbrecht 2011_b</i>	44 msc
	52. <i>Hagberg 2006a</i>	bd
	53. <i>Thieblemont 2011</i>	27 msc

6.1.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite było oceniane w 2 zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność kliniczną technologii opartej o tisagenlecleucel, tj. *JULIET* i *A2101J* oraz w ramach 2 opracowań oceniających efektywność kliniczną interwencji alternatywnej: dwie fazy wydłużone badania *CORAL*. Definicja punktu końcowego znajduje się w rozdziale 12.5. Najnowsze dane z rejestracyjnego badania *JULIET* dla tisagenlecleucelu pochodzą z *Schuster 2018_poster* oraz abstraktów konferencyjnych opublikowanych w 2019, określonych na potrzeby niniejszej analizy jako *Schuster 2019_abstrakt1* i *Schuster 2019_abstrakt2* (N=115 pacjentów). Część wyników, niedostępnych dla populacji 115 pacjentów, przedstawiono dla grupy 111 badanych z publikacji *Schuster 2018*, natomiast wyniki próby *A2101J* zaczerpnięto z publikacji *Schuster 2017*. Wyniki z badania *CORAL* oparto o publikacje: *van den Neste 2017 (CORAL extension study 1)* i *van den Neste 2016 (CORAL extension study 2)*, natomiast spoolowane dane dla obu faz wydłużonych badania *CORAL* oraz na podstawie własnych obliczeń.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Przeżycie całkowite (OS)						
	3 msc., % (95% CI)	6 msc., % (95% CI)	9 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	18 msc., % (95% CI)	2 lata, % (95% CI)	Mediana, msc (95% CI)
	Tisagenlecleucel						
N=111 [Schuster 2018]	82,3 (73,7; 88,3)	62,1 (51,5; 74,8) (% zgodny z ChPL)	54,5 (44,1; 63,7) (% zgodny z ChPL)	49,0 (38,5; 58,7) (% zgodny z ChPL)	Bd	Bd	11,7 (6,6; ne)
JULIET N=115 [Schuster 2018_poster, Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2]	Bd	Bd	Bd	48 (38; 57)	43 (33; 53)***	Bd	OS od podania leku: 11,1 (6,6; ne)
A2101, N=14	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	Bd	22,2 (bd)
	Terapia ratunkowa						
CORAL-extension study 1 (van den Neste 2017), N=75 (N=73 -> pacjenci poddani analizie przeżycia)	Bd	Bd	Bd	39,1 (bd)	Bd	Bd	10 (bd)

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

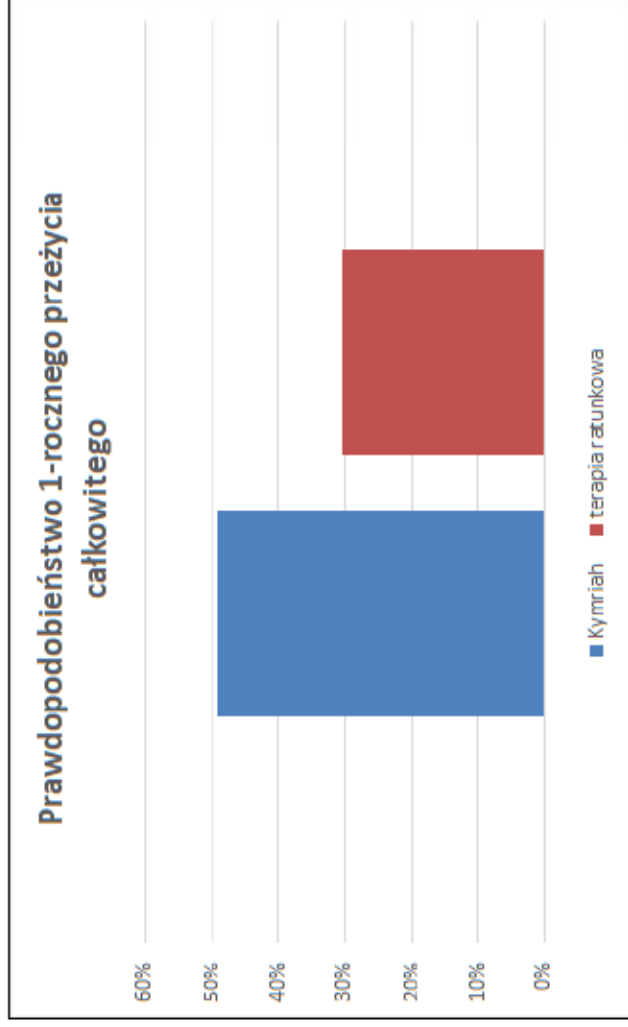
CORAL-extension study 2 (van den Neste 2016), N=203 (N=193 --> pacjenci poddani analizie przeżycia)	Bd	Bd	Bd	23 (bd)	Bd	15,7 (bd)	4,4 (bd)
Spoolowane fazy wydłużone badania CORAL, N=266	Bd	Bd	Bd	30,4 (15,3; 48,0)# Random model [test heterogeniczności: Cochran Q: 7,205 Cochran Q p-value: 0,007 I ² : 86,1%]	Bd	Bd	5,8 (4,7; 7,2)
JULIET vs spoolowane dane z CORAL							
[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]

n/o - nie oceniono; *FAS (full analysis set), ne - not estimable/ not reached (nie do oszacowania, nie osiągnięto); bd - brak danych ^
oszacowano na podstawie dostępnych danych. ## W związku z wystąpieniem heterogeniczności statystycznej przeprowadzono analizę wrażliwości, której wyniki zamieszczono w załączniku; ***maksymalny okres follow-up wyniósł 29 miesięcy (Schuster 2018_abstrakt)

Przewidywane przeżycie, w kluczowym badaniu JULIET ocenianym efektywnością tisagenlecleucelu, po 3 miesiącach wyniosło 82,3%, po pół roku 62,1%. Po 9, 12 i 18 miesiącach utrzymywało się na wysokim poziomie wynosząc odpowiednio 54,5%, 48% i 43%. W badaniach, w ramach których analizowano przeżycie w populacji pacjentów stosujących terapię ratunkową, przewidywane 12-miesięczne OS wyniosło 30,4% (spółowane dane z CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2). W przypadku interwencji alternatywnej oceniono również 2-letnie OS, które wyniosło 15,7% (CORAL-extension study 2).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

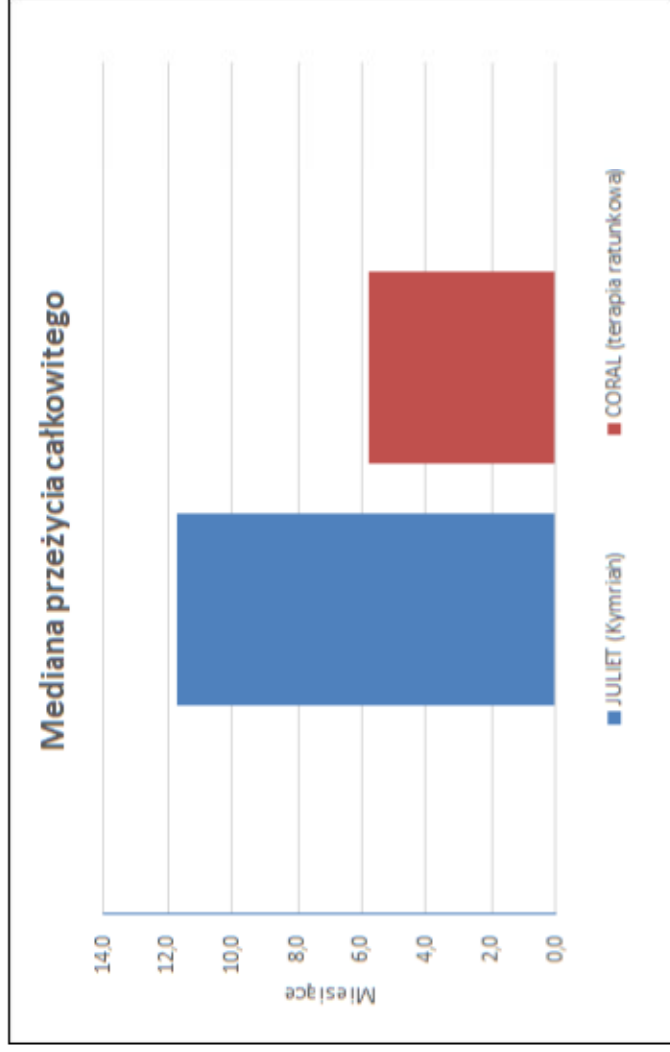
Wykres 1. Porównanie wyników dla Kymriah® vs społowane dane dla terapii ratunkowej – punkt końcowy prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla 12 miesięcy



Mediana przeżycia całkowitego dla ocenianej populacji pacjentów wyniosła 11,7 miesięcy (dane dla 111 pacjentów) oraz 11,1 miesięcy (N=115) w badaniu JULIET. W dodatkowym badaniu A2101J za mieszczone jedynie informację o medianie OS o wartości 22,2 miesiące (prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 3, 6, 9 i 12 miesiącach w tej próbie nie oszacowano). Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów objętych terapią ratunkową wyniosła 5,8 miesięcy (spółowane dane z CORAL extension studies).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Wykres 2. Porównanie wyników dla Kymriah® vs terapia ratunkowa – punkt końcowy mediana przeżycia całkowitego



W badaniu JULIET, w podgrupie pacjentów z oporną na leczenie postacią DLBCL, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,4 miesiące (95% CI: 6,0; ne), natomiast w subpopulacji z chłoniakiem na wrotowym 11,7 miesiące (95% CI: 5,5; ne) (Schuster 2018). Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z CR (Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2).

Prawdopodobieństwo przeżycia w 12 miesiącu od infuzji dla podgrupy pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie wyniosło 90% (95% CI: 74;96), natomiast prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia pacjentów z CR/CRu wyniosło w badaniu CORAL-extension study 2 (vanden Neste 2016) 70% (95% CI: 50,5;83,1). Równocześnie mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu JULIET w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) nie została osiągnięta (95% CI: 21 miesięcy; ne), natomiast mediana OS w badaniach CORAL, tj, vanden Neste 2017 oraz vanden Neste 2016, w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR/CRu) wyniosła odpowiednio, 37,7 miesięcy oraz 63,6 miesięcy (zakres: 15,5; ne).

Wyniki dotyczące OS w badaniu JULIET były podobne w obu grupach wiekowych (≥ 65 lat vs <65 lat) oraz w podziale na grupę chorych z nawrotową postacią DLBCL oraz oporną na leczenie [Schuster 2018_poster].

W badaniach analizujących efektywność terapii atunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego EFS.

6.1.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była uwzględniona w 2 badaniach oceniających efektywność kliniczną tisagenlecleucelu: JULIET A2101J oraz w ramach 2 opracowań oceniających efektywność kliniczną interwencji alternatywnej: dwie fazy wydłużone badania CORAL. W badaniach dla Kymriah® odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była określana, jako suma odsetka pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) i pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź częściową na leczenie (PR). Dodatkowo oceniano wystąpienie choroby stabilnej (SD) oraz progresję choroby (PD). W badaniach oceniających interwencję alternatywną odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była określana, jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła CR (całkowita odpowiedź na leczenie), CRu (niepotwierdzone całkowite odpowiedzi na leczenie) lub PR (odpowiedź częściowa). Pełne definicje punktów końcowych zamieszczono w Charakterystyce badań (rozdział 1.2.5). Dane z badania JULIET dla tisagenlecleucelu pochodzą z Schuster 2018, poster oraz abstraktów konferencyjnych Schuster 2019, abstrakt1, Schuster 2019, abstrakt2 i Andreadis 2019 (N=115 pacjentów). Część wyników, niedostępnych dla populacji 115 pacjentów, przedstawiono dla grupy 111 badanych z publikacji Schuster 2018. [REDACTED] natomiast wyniki dodatkowej próby A2101J zaczerpnięto z publikacji Schuster 2017. Wyniki z badania CORAL oparto o publikacje: van den Neste 2017 (CORAL extension study 1) i van den Neste 2016 (CORAL extension study 2), natomiast spoolowane dane dla obu faz wydłużonych badania CORAL [REDACTED] lub stanowią obliczenia własne.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD)

Badanie	Odpowiedź na leczenie ORR = CR + PR (tisagenlecleucel)				
	ORR, n (%) [95% CI]	CR, n (%)	PR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)
	Tisagenlecleucel				
JULIET	N=93 (EAS - Main cohort) [Schuster 2018]	35 (38%)	30 (32%)	5 (5%)	bd
	3 m-ce (oceny dokonane w ciągu 91±14 dni)				bd
					Brak danych, n (%)

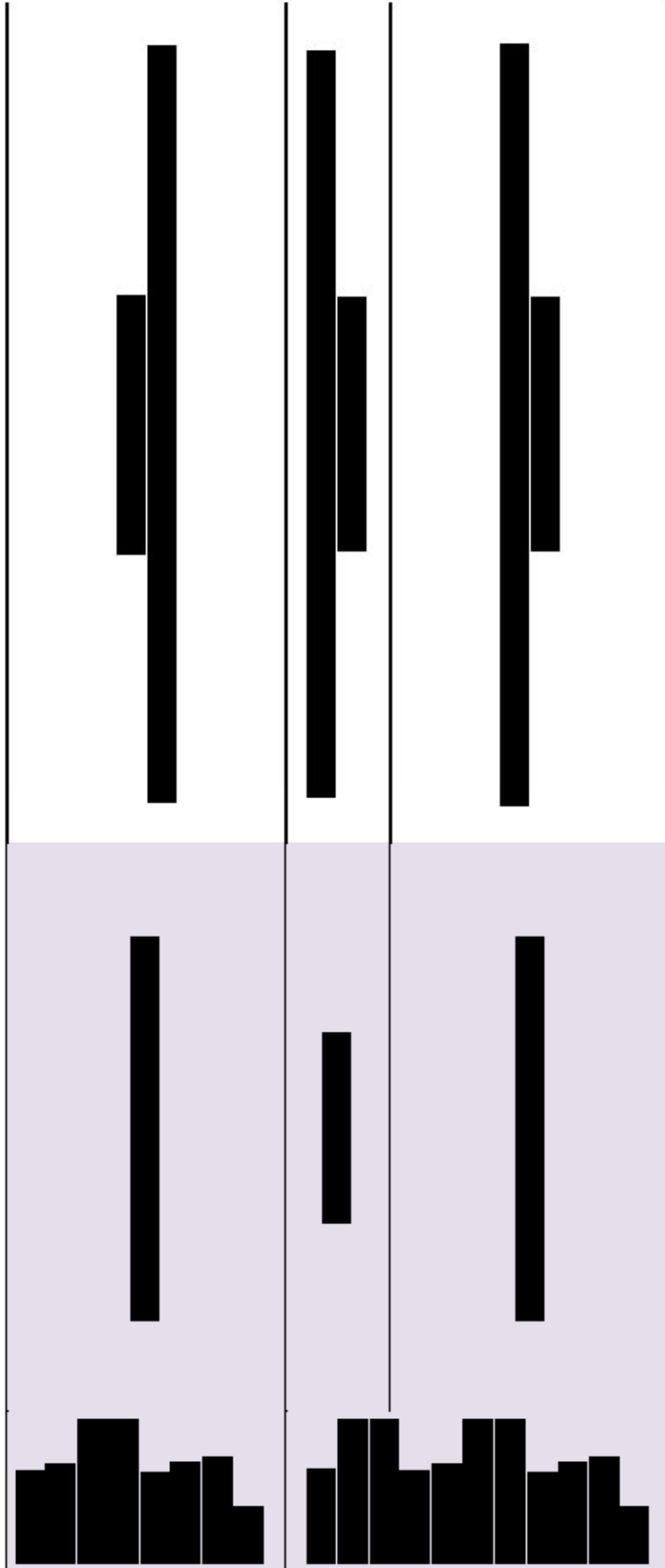
Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

	6 m-cy (oceny dokonano w ciągu 183 ±14 dni)	30 (33%)	27 (29%)	3 (3%)	bd	bd	Nd
N=93 (EAS - Main cohort) [Schuster 2018]		48 (52%) (95% CI: 41; 62)	37 (40%)	11 (12%)	14 (15%)	24 (26%)	7 (7,5%)*
		p < 0,0001 vs historyczna grupa kontrolna					
N=99 (Main cohort) [Schuster 2018_poster, Schuster 2019_abstrakt2 Schuster 2019_abstrakt2]	≥3 m-ce	54% (95% CI: 43; 64)	40* (40%)	13% (Schuster 2019_a_bstrakt1, Schuster 2019_a_bstrakt2)	bd	bd	Nd
N=16 (EAS - Cohort A: Europa)	≥3 m-ce	7 (43,8%) 95% CI (19,8; 70,1)	3 (18,8%)	4 (25,0%)	3 (18,8%)	5 (31,3%)	1 (6,3%)
N=115 (Andreadis 2019)	bd	60 (52,2%) (95% CI: 42,7; 61,6)	44 (38,3%)	16 (13,9%)	bd	bd	Bd

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

A2101J, N=14	3 m-cy	7 (50%) 95% CI (23; 77)	Bd	bd	bd	bd	Nd
	6 m-cy	Bd	6 (43%) 95% (18; 71)	bd	bd	bd	Nd
Terapia ratunkowa							
CORAL-extension study 1 (van den Neste 2017), N=75	medi ana 32,8 miesiący	44% (33/75)	CR/CRu 32% (24/75)	12% (9/75)	bd	bd	Nd
CORAL-extension study 2 (van den Neste 2016), N=203	medi ana 30,1 miesiący	47,6% (79/166) Do meta analiz wykorzystano dane 79/203=38,9%	CR/CRu 33,1% (55/166; 95% CI: 26,0; 40,8) Do meta analiz wykorzystano dane 55/203=27,1%	14,5% (24/166; 95% CI: 9,5; 20,7) Do meta analiz wykorzystano dane 24/203=11,8%	bd	bd	Nd
Spoolowane fazy wydłużone badania CORAL, N=278		Obliczenia własne: 40,3%	Obliczenia własne: 28,4%	Obliczenia własne: 11,9%*	bd	bd	Nd
JUJUIET vs spoolowane dane z CORAL							

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej



*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ##Wynik oszacowany w oparciu o dane dla 93 pacjentów z badania JULIET, dla których odsetek ORR wyniósł 51,6% a CR 39,8% (przed dopasowaniem) oraz 52,5% i 40,6% (po dopasowaniu);

Odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem dla okresu obserwacji ≥ 3 miesiące wyniósł w kluczu głównym badaniu JULIET 52% (Kohorta główna) dla populacji 93 pacjentów, 54% dla grupy 99 osób oraz 52,2% jak wskazują najnowsze dane dla 115 pacjentów. Całkowitą odpowiedzią na leczenie zanotowano w tym samym okresie follow-up u ~40% pacjentów, którzy otrzymali leczenie tisagenlecleucel (dane zarówno dla N=93 jak i N=99) oraz wg danych dla 115 pacjentów 38,5%. PR ra portowano u ~12% badanych (14% dla populacji 115 pacjentów). W grupie pacjentów objętych leczeniem w Europie (N=16) odsetki te były niższe dla odpowiedzi ogółem od powieździ całkowitej a wyższe dla odpowieździ częściowej i wynosiły odpowieździ 43,8% (ORR), 18,8% (CR) oraz 25% (PR).

W dodatkowym badaniu A2101J wskazano, iż w ocenie grupie pacjentów z r/r DLBCL, całkowity odsetek odpowieździ na leczenie ogółem po 3 miesiącu wyniósł 50%, a odpowieździ całkowitą po 6 miesiącach od infuzji uzyskanou 43% chorych.

Kymnab[®] (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Wśród 35 pacjentów, u których w 3 pierwszych miesiącach obserwacji uzyskano remisję choroby, prawdopodobieństwo utrzymywania się remisji w 12 miesiącu wyniosło 81% (95% CI: 63;91) [Schuster 2018].

ORR w populacji ITT (N=165), czyli pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, wyniosło 34% (95% CI: 27; 42) [Schuster 2018].

W badaniu A2101J w przypadku jednego z pacjentów, u którego w 3 miesiącu obserwacji odnotowano wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), w 6 miesiącu wystąpiła całkowita remisja (CR). U innego badanego natomiast, u którego PR wystąpiła w 3 i 6 miesiącu, ostatecznie zanotowano progresję choroby. W ramach badania A2101J u 12 z 14 pacjentów oceniono również odpowiedź na leczenie w zależności od podtypu DLBCL. 7 pts miało fenotyp Gc (germinal center) a 5 pozostałych non-Gc. W pierwszej grupie 4 pts (5,7%) a w drugiej 2 pts (40%) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Rearanżację w genach MYC/BCL2/BCL6 zaobserwowano u 2 pacjentów („double hit”), u obu odnotowano wystąpienie CR. U wszystkich 3 pacjentów z transformacją wielkomórkową chłoniaka grudkowego raportowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Spoolowany odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wśród pacjentów leczonych terapią ratunkową w ramach badań CORAL-extension 1 i CORAL-extension 2 wynosi 40,3%. Na skutek agregacji danych (z faz wydłużonych próby CORAL) dotyczących odsetka pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz odpowiedzią częściową uzyskano odpowiednio 28,4% (CR/CRu) oraz 11,9% (PR).

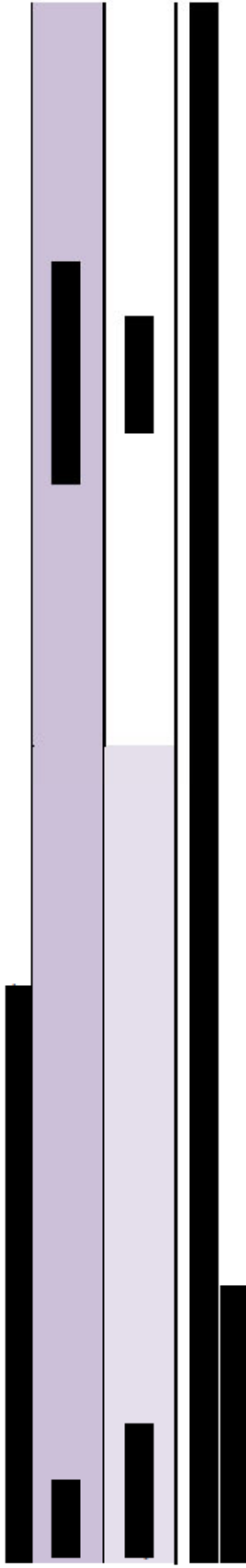
Zestawienie wyników z czepniętych z badania JULIET A2101J (dla tisagenlecleucel) w porównaniu z danymi pochodzącymi z CORAL-extension studies wskazuje na znaczącą różnicę w odsetkach pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ogółem oraz całkowitą odpowiedź na leczenie, na korzyść ocenianej interwencji.

[REDACTED]

6.1.1.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

W badaniu JULIET oceniano także czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR). Definicja punktu końcowego znajduje się w Charakterystyce badań.

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej



W badaniach analizujących efektywność terapeutyczną i rozprawy punktu końcowego TTR.

6.1.1.5. Długość remisji (DoR)

Długość remisji (DoR) analizowano w 2 badaniach oceniających efektywność kliniczną tisagenlecleucelu: JULIET i A2101. Nie analizowano DoR w badaniach, których celem była zbadanie efektywności klinicznej terapii ratunkowej. Definicja punktu końcowego znajduje się w Charakterystyce badań. Dane z badania JULIET dla populacji liczącej 115 pacjentów pochodzą z Schuster 2018_poster oraz abstraktów konferencyjnych Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2 i Andreadis 2019. Część wyników, ni edostępnych dla populacji 115 pacjentów, przedstawiono dla grupy 111 badanych z publikacji Schuster 2018, a [redacted] na tomiastr dla próby A2101 z publikacji Schuster 2017.

Tabela 18. Długość remisji (DoR)

Badanie	Długość remisji (DoR)			
	3 msc., % (95%CI)	6 msc., % (95%CI)	9 msc., % (95%CI)	12 msc., % (95%CI)
				18 msc., % (95%CI)
				Mediana, msc. (95%CI)
	Tisagenlecleucel			
JULIET N=93* (Main Cohort) [Schuster 2018] (ChPL dane dla 48 pts)	80,1 (65,2; 89,1)	68,2 (52,2; 79,8) (% zgodny z ChPL)	68,2 (52,2; 79,8) (% zgodny z ChPL)	65,1 (48,7; 77,5) (% zgodny z ChPL) bd
				ne (10; ne)

Kryteria* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

	bd	Bd	Bd	Bd	bd	bd	ne (bd)
N=99* (Main Cohort) [Schuster 2018_poster]							
N=115 (Schuster 2018_abstrakt, Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2, Andreadis 2019)	bd	66 (51; 78) (Schuster 2018_abstrakt 2018, Schuster 2019_abstrakt1)**	Bd	64 (48; 76) (Schuster 2018_a bstrakt, Schuster 2019_abstrakt1)**	bd	64 (48; 76) (Schuster 2018_abstrakt, Schuster 2019_abstrakt1)**	ne (Schuster 2018_abstrakt, Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2)
A2101, N=14	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	ne (bd)

n/o – nie oceniono; *EAS (efficacy analysis set) dla kohorty głównej (z USA i Kanady); ne – not estimable/ not reached (nie do oszacowania; nie osiągnięto); **definiowane jako opt. relapse-free probability lub probability of being relapse free

W badaniu rejestracyjnym *JUJUE* nie osiągnięto mediany czasu trwania od powiedzi (DoR) dla tisagenlecleucel, niemniej jednak oszacowano odszetek pacjentów pozostających w remisji (określonych w dostępnych źródłach także jako prawdopodobieństwo braku nawrotu) na koniec 3, 6, 9 i 12 miesięcy od infuzji. Odszetki te wyniosły odpowiednio 80%, 68% (dla N=93)/66% (dla N=115), 68 i ~63-65% (w zależności od dostępnego źródła i liczby uwzględnionych pacjentów). Najnowsze dane dla 115 pacjentów wskazują iż wysoki eprawdopodobieństwo braku nawrotu choroby utrzymuje się po 18 miesiącach od infuzji i wynosi 64%.

Mediana czasu trwania remisji w subpopulacji pacjentów z oporną postacią DLBCL nie została osiągnięta (95% CI, 5,1; ne) podobnie jak w grupie chorych z nawrotnym chłoniakiem (95% CI: 2,1; ne) [Schuster 2018]. U 79% pacjentów (95% CI: 60; 89), którzy mieli CR (95% CI: 49,78), po 12 miesiącach od uzyskania odpowiedzi na leczenie nie odnotowano wystąpienia nawrotu choroby [Schuster 2018]. Trwałe odpowiedzi na leczenie były obserwowane u 18,4% pacjentów. Żaden z pacjentów podczas remisji nie przeszedł przeszczepienia. 6 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia (5 do all-SCT, 1 do ASCT po allo-SCT) [Schuster 2018].

W trakcie pierwszych 11 miesięcy okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku nawrotu [Schuster 2018_poster]. U 5,4% (15/28) pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie (PR), odnotowano konwersję do odpowiedzi całkowitej (CR) [Schuster 2018_poster]. Czas trwania remisji był podobny w subpopulacji ze względu na wiek pacjenta (≥65 lat vs <65 lat) i status choroby (postać nawrotna vs oporna) [Schuster 2018_poster]. Żaden z pacjentów nie przeszedł pod czas remisji przeszczepu allogenicznego SCT lub ASCT [Schuster 2018_poster].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

W badaniu A2101J nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiadzi na leczenie dla okresu obserwacji wynoszącego 28,6 miesięcy. U 86% pacjentów (95% CI: 33; 98) z DLBCL, którzy uzyskali odpowiedź na zastosowane leczenie (ORR), utrzymywała się on do końca okresu follow-up.

W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego DoR.

6.1.1.6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wartości przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) oszacowano w obu badaniach JULIET (Schuster 2018) i A2101J dla tisagenlecleucel. Nie analizowano PFS w badaniach oceniających efektywność kliniczną wybranego komparatora. Wyniki dla Kymriah® za mies zczonow w tabeli i poniżej.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Badanie	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)			
	3 msc., % (95%CI)	6 msc., % (95%CI)	9 msc., % (95%CI)	12 msc., % (95%CI)
				Mediana, msc (95%CI)
Tisagenlecleucel				
JULIET	N=111 (Schuster 2018)			
	N=115 (Andreadis 2019)			
A2101J, N=14				

n/o – nie oceniono; ne – not estimable/ not reached (nie do oszacowania; nie osiągnięto)

Jak ws pomniano wyżej, w badaniach oceniających efektywność terapii ratunkowej nie analizowano wyników dla punktu końcowego PFS.

6.1.2. Jakość życia [24-25]

Jakość życia była analizowana w głównym badaniu oceniającym efektywność kliniczną tisagenlecleucel, tj. JULIET. Pacjenci, którzy otrzymali pojedynczą infuzję tisagenlecleucel w portowali HRQoL w trakcie 19, 3 miesięcy z okresu obserwacji (mediana). Wyniki uzyskano w oparciu o analizę odpowiedzi na pytania zamieszczone w kwestionariuszach Short-Form 36 (SF-36) oraz Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) w postaci średniej zmiany liczby punktów w miesiącach 3, 6, 12 i 18 względem wartości wyjściowych. Punktem odciążenia otrzymanych danych w oparciu o dwa zwalidowane narzędzia oceny QoL, tak jak w przypadku pozostałych wyników klinicznych w badaniu JULIET, był 21. maja 2018 r. 115 pacjentów otrzymało wlew tisagenlecleucel. Ocenę wyjściową jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadziło 108 pacjentów, w tym 57 z 60 pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź na leczenie (CR lub PR). Wśród pacjentów z CR lub PR, którzy ukończyli ocenę wyjściową, 30 i 21 pacjentów również przeprowadziło ocenę QoL odpowiednio w 12 i 18 miesiącu okresu obserwacji.

Interpretacja wyników kwestionariuszy jest następująca: FACT-Lym: 0 oznacza gorszą QoL a większa liczba punktów oznacza lepszą jakość życia; SF-36: najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, a najniższa wartość — najwyższy poziom jakości życia. Szczegółowy opis narzędzi FACT-Lym oraz SF-36 użytych w ramach próby JULIET wraz z pełną prezentacją składowych kwestionariuszy zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego s tanowiącej część niniejszego wniosku [14].

W badaniu JULIET przyjęto następujące wartości minimalnej klinicznie istotnej zmiany (MCID, ang. *minimally clinically important difference*) liczonego punktoww kwestionariusza FACT na poziomie: 1) 2,9-5,4 dla FACT-Lym S, 2) 5,5-11,2 dla FACT-Lym S, 3) 3-7 dla FACT-Lym TS, 4) 3-7 dla FACT-G TS. Nato miaś MCIDs dla SF-36 os zacowano na 3 dla komponentu „sprawności fizycznej” (*physical component*), „stanu psychicznego” (*mental component*) i podskali „żywotności” (*vitality*); 4 w przypadku podskali „ograniczeń emocjonalnych” (*role-emotional*), „ograniczeń fizycznych” (*role-physical*) oraz „funkcjonowania społecznego” (*social-functioning*); 2 dla podskali „ogólnego stanu zdrowia” (*general health subscale*).

O ceny wg FACT-Lym do konywano jak wspomniano wcześniej, na początku trwania badania oraz w miesiącach 3, 6, 12 i 18. U wszystkich pacjentów wykazano trwałą poprawę HRQoL w porównaniu z wartością wyjściową we wszystkich punktach czasowych i we wszystkich domenach kwestionariusza FACT. Wyjściowe średnie wartości uzyskane w FACT-Lym były podobne między całą populacją pacjentów, która brała udział w badaniu QoL (N=108) a tymi chorymi, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie CR lub PR (n=57). Po 18 miesiącach obserwacji średnie wyniki raportowane przy użyciu FACT-G TS i FACT-Lym TS wśród pacjentów z CR lub PR przekroczyły górną granicę minimalnej klinicznie istotnej zmiany liczby punktów. Generalnie, wśród pacjentów odpowiadających na leczenie wyniki odnotowane dla wszystkich części FACT-Lym (FACT-G TS, FACT-Lym S, FACT-Lym TOI i FACT-Lym TS) mieściły się w zakresie powyżej dolnego limitu MCID we wszystkich analizowanych punktach czasowych w porównaniu z wynikami wyjściowymi. Średnie wyniki uzyskane dla FACT-G wśród pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR, uległy poprawie w porównaniu z wartością wyjściową w każdym punkcie czasowym oceny i we wszystkich domenach. Największą średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wystąpiła w 18 miesiącu, w obszarze domeny fizycznej i społeczno/rodzinnej części FACT-G. Największą średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano w 12. miesiącu w przypadku domeny emocjonalnej. W tabeli poniżej przedstawiono szczególowe wartości liczbowe uzyskane w ramach kwestionariusza FACT.

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

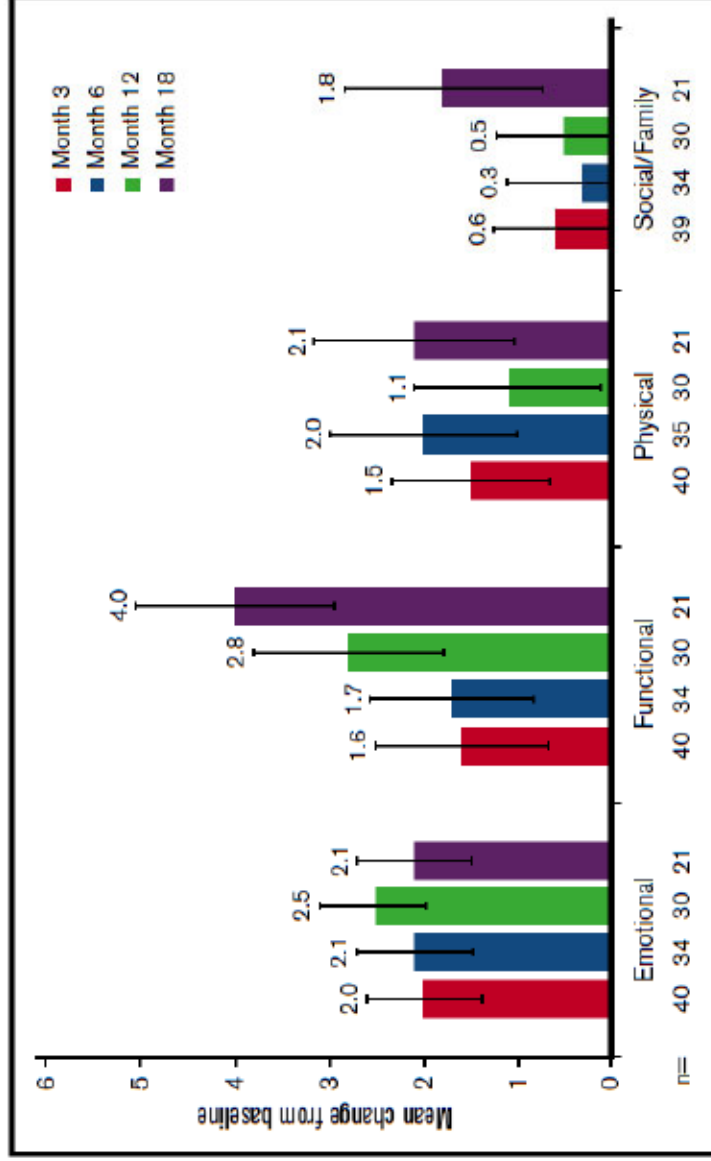
Tabela 20. Ocena jakości życia wg kwestionariusz FACT - JULIET

FACT-Lym	MCID	Wartość baseline , średnia (SD)		Zmiana względem baseline, 3 miesiące, średnia (SD)		Zmiana względem baseline, 6 miesiące, średnia (SD)		Zmiana względem baseline, 12 miesiące, średnia (SD)	
		Wszyscy pacjenci (N=108)	Pacjenci z CR lub PR (n=57)	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (n=51)	Pacjenci z CR lub PR (n=39)	Pacjenci z CR lub PR (n=34)	Pacjenci z CR lub PR (n=30)	Pacjenci z CR lub PR (n=21)	
FACT-GTS	3-7	77,0 (16,1)	79,2 (15,2)	74,6 (17,0)	+5,8 (11,9)*	+5,8 (13,9)*	+6,3 (12,2)*	+10,0 (11,1)**	
FACT-Lym S	2,9-5,4	44,4 (9,1)	45,2 (9,3)	43,6 (9,0)	+3,2 (7,4)*	+3,0 (7,7)*	3,7 (6,5)*	+3,1 (6,6)*	
FACT-Lym TOI	5,5-11	82,0 (19,0)	84,7 (18,3)	79,1 (19,5)	5,9 (14,5)*	+6,2 (15,5)*	+6,8 (15,6)*	+9,2 (13,6)*	
FACT-Lym TS	6,5-11,2	121,2 (24,0)	124,1 (22,8)	118,1 (25,1)	9,4 (17,1)*	+8,6 (20,3)*	+9,6 (17,9)*	+13,1 (16,1)**	

Znaki plus (+) wskażą, że prezentowane średnie są dodatnimi zmianami w stosunku do wartości początkowej; *Znacząca klinicznie poprawa HRQoL jest większa niż dolna granica MCID; **Znacząca klinicznie poprawa HRQoL jest większa niż górna granica MCID.

Na wykresie w sposób graficzny przedstawiono zmiany liczby punktów uzyskane w obrębie poszczególnych domen FACT-G.

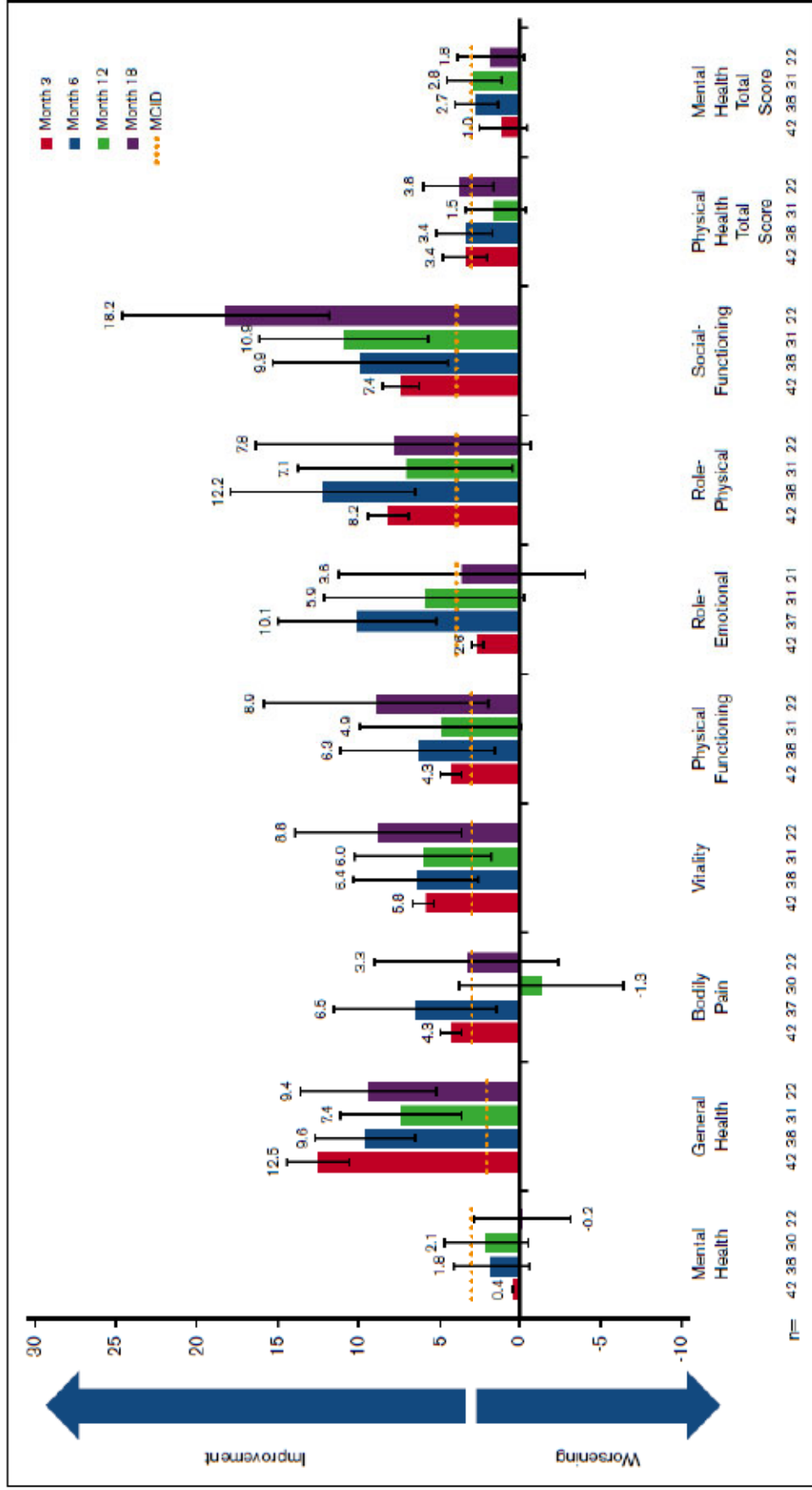
Wykres 3. Średnia (±SE) zmiana liczby punktów w domenach FACT-G u pacjentów z CR lub PR w stosunku do wartości wyjściowych



Wśród pacjentów poddanych infuzji tisagenlecleucel, którzy osiągnęli CR lub PR (n=57), wyniki podskali SF-36 przekraczały MCID w miesiącach 3, 6, 12 oraz 18 w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia, żywotności, funkcjonowania fizycznego, ograniczeń fizycznych i funkcjonowania społecznego. W 3. miesiącu u wszystkich analizowanych pacjentów bez względu na status odpowiedzi na leczenie, przekroczona została minimalna klinicznie istotna liczba punktów dla ogólnego stanu zdrowia. W obrębie podskali zdrowia psychicznego wg kwestionariusza SF-36 wykazano poprawę średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej w miesiącach 3, 6 i 12, ale nieprzekroczona została MCID. Poprawa w zakresie liczby punktów uzyskanych w podskali od czuwania bólu cięła była klinicznie znacząca po 3, 6 i 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej. Ogólny całkowity wynik w zakresie podskali zdrowie fizyczne wg SF-36, który uzyskano u badanych pacjentów po 3, 6 i 18 m-ach wykazywał poprawę w stosunku do wartości wyjściowej powyżej MCID. Reasumując, w obrębie podskali zdrowie fizyczne wg SF-36 wykazano poprawę w zakresie średniej zmiany liczby punktów, a większość z uzyskanych wyników mieściła się w zakresie powyżej MCID i związana była z istotną poprawą HRQoL. Na poniższym wykresie w sposób graficzny przedstawiono zmiany liczby punktów w poszczególnych komponentach kwestionariusza SF-36.

Wykres 4. Średnia (±SE) zmiana liczby punktów w SF-36 u pacjentów z CR lub PR w stosunku do wartości wyjściowych

Kymnah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej



Warto także dodać, iż w badaniu *JUJUE* łącznie 80% pacjentów wypełniło kwestionariusze do oceny HRQoL przed 12 miesiącem okresu *follow-up* bez względu na status uzyskania odpowiedzi na leczenie (dane szczegółowe: 94% pacjentów wypełniło kwestionariusze na początku badania, 76% w 3. miesiącu, 81% w 6. miesiącu, 86% w 12. miesiącu oraz 65% w 18. miesiącu). Najczęstszymi przyczynami braku oceny jakości życia był postęp choroby lub zgon.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

W wydłużonych fazach badania CO-RAL nie oceniano jakości życia w anizowanej populacji pacjentów.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

6.1.3. Bezpieczeństwo

Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla porównania technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu vs interwencja alternatywna w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, oparto o następujące punkty końcowe:

- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI), poszczególne AEs;
- Utrata pacjentów z badania/z leczenia.

W wydłużonych fazach badania *CORAL* nie przeprowadzono oceny pełnego profilu bezpieczeństwa w analizowanej populacji pacjentów. W badaniach *CORAL-extension 1 i 2* zamieszczono skrócone informacje dotyczące liczby pacjentów finalnie włączonych do analizy. Bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu jest natomiast bardzo dobrze udokumentowane.

6.1.3.1. Zgony

W tabeli poniżej oraz stosownym opisie zamieszczono informacje na temat liczby zgonów wśród pacjentów leczonych tisagenlecleucelem na podstawie badań uwzględnionych w niniejszej analizie, tj. *JULIET* i *A2101J*.

Tabela 21. Zgony w badaniu *JULIET* dla tisagenlecleucelu

Zdarzenie	JULIET: liczba i odsetek pacjentów (N=111), n (%)	
Zgony ogółem	53 (47,7)	
Zgony w ciągu 30 dni od infuzji	Ogółem	3 (2,7)
	Z powodu DLBCL	3 (2,7)
Zgony w okresie >30 dni od infuzji	Ogółem	50 (45,0)
	DLBCL	42 (37,8)
	Niewydolność wielonarządowa	2 (1,8)
	Krwotok mózgowy	1 (0,9)
	Krwotok z wrzodu dwunastnicy	1 (0,9)
	Rak neuroendokryny	1 (0,9)
	Krwotok płucny	1 (0,9)

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Zdarzenie	JULIET: liczba i odsetek pacjentów (N=111), n (%)
Sepsa	1 (0,9)
Przewlekła choroba nerek	1 (0,9)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W badaniu *JULIET*, odnotowano 53 zgony w trakcie okresu obserwacji. W ciągu 30 dni od infuzji odnotowano 3 przypadki zgonów, wszystkie spowodowane były progresją choroby. Żaden ze zgonów w trakcie trwania badania nie był, wg badaczy wynikiem zastosowanego leczenia w postaci tisagenlecleucelu [Schuster 2018].

Żaden przypadek zgonu nie był związany z tisagenlecleucelem lub CRS [Borchmann 2018_a abstrakt].

Powyższe dane potwierdzono w posterze Schuster 2018_poster (dla N=115), tj. nie raportowano przypadków zgonów związanych z leczeniem. W porównaniu z wcześniejszymi opublikowanymi źródłami próby klinicznej *JULIET* nie odnotowano innych przyczyn zgonów aniżeli z powodu progresji choroby [Schuster 2018_poster].

W badaniu *A2101J* (Schuster 2017) jedyną informacją o zgonach pacjentów, była notatka informująca o tym, iż u żadnego z badanych pacjentów, zespolenia uwalniania cytokin nie stanowiły przyczyny zgonu.

6.1.3.2. Zdarzenia niepożądane

Opis potencjalnej toksyczności zastosowanego leczenia ujęto w dostępnych źródłach w postaci szczegółowego raportowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych w podziale na stopnie nasilenia czy poszczególnych AEs.

W tabelach poniżej zestawiono odsetki i liczby pacjentów, u których notowano zdarzenia niepożądane w badaniu *JULIET* (Schuster 2018), w czasie 14 miesięcy obserwacji (mediana).

Tabela 22. Bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu w badaniu *JULIET* – dane ogólne

Zdarzenie	Ogółem (N=111)	≤8 tyg. po infuzji (N=111)	>8 tyg. do 1 roku po infuzji (N=96)
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	111 (100)	111 (100)	69 (72)
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu, n (%)	99 (89)	96 (86)	30 (31)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, n(%)	72 (65)	55 (50)	30 (31)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu, n(%)	52 (47)	46 (41)	9 (9)

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie	Ogółem (N=111)	≤8 tyg. po infuzji (N=111)	>8 tyg. do 1 roku po infuzji (N=96)
Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia, n (%)	99 (89)	94 (85)	47 (49)
Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu, n (%)	70 (63)	64 (58)	21 (22)

Wszyscy pacjenci objęci leczeniem tisagenlecleucelem w ramach badania *JULIET* doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. W okresie od 8 tyg. do 1 roku po infuzji AEs raportowano u ~72% chorych. W trakcie pierwszych 8 tyg. od podania leczenia u 86% pacjentów zanotowano zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu. Po tym okresie tego typu AEs występowały rzadziej niż u co trzeciego pacjenta. Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia raportowano u 85% pacjentów do 8 tyg. po infuzji oraz u 49% w okresie od 8 tyg. do roku po podaniu leczenia. AEs w 3-4 stopniu nasilenia prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu wystąpiły u 63% pacjentów. Większość AE w stopniu 3 lub 4, których wystąpienie można prawdopodobnie wiązać z tisagenlecleucelem odnotowano w ciągu pierwszych 8 tyg. od infuzji (u 58%), w dalszym okresie obserwacji raportowano je znacznie rzadziej (22%).

Zdarzenia niepożądane, które notowano najczęściej w próbie klinicznej *JULIET* (Schuster 2018) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Najczęściej raportowane (u ≥10% pts) AEs w badaniu *JULIET*

Zdarzenie	N=111 (Schuster 2018)		
	Ogółem	Stopnia 3	Stopnia 4
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	111 (100)	31 (28)	68 (61)
Zespół uwalniania cytokin, n (%)	64 (58)	15 (13,5)	9 (8)
Anemia, n (%)	53 (48)	41 (37)	2 (2)
Gorączka, n (%)	39 (35)	6 (5)	0 (0)
Zmniejszenie liczby neutrofilów, n (%)	38 (34)	9 (8)	28 (25)
Zmniejszenie liczby płytek krwi, n (%)	37 (33)	6 (5)	25 (23)
Zmniejszenie liczby białych krwinek, n (%)	37 (33)	15 (14)	19 (17)
Biegunka	35 (32)	1 (1)	0 (0)

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Zdarzenie	N=111 (Schuster 2018)		
	Ogółem	Stopnia 3	Stopnia 4
Nudności	32 (29)	1 (1)	0 (0)
Niedociśnienie, n (%)	29 (26)	7 (6)	3 (3)
Zmęczenie, n (%)	28 (25)	7 (6)	0 (0)
Ból głowy, n (%)	25 (23)	1 (1)	0 (0)
Hipokalemia, n (%)	25 (23)	9 (8)	0 (0)
Neutropenia, n (%)	22 (20)	7 (6)	15 (14)
Kaszel, n (%)	19 (17)	0 (0)	0 (0)
Duszność, n (%)	19 (17)	5 (5)	0 (0)
Hipomagnezemia, n (%)	19 (17)	0 (0)	0 (0)
Hipofosfatemia, n (%)	19 (17)	15 (14)	0 (0)
Zaparcia, n (%)	18 (16)	1 (1)	0 (0)
Gorączka neutropeniczna, n (%)	18 (16)	14 (13)	3 (3)
Obrzęki obwodowe, n (%)	17 (15)	0 (0)	0 (0)
Dreszcze, n (%)	14 (13)	0 (0)	0 (0)
Małopłytkowość, n (%)	14 (13)	3 (3)	10 (9)
Zmniejszenie apetytu, n (%)	13 (12)	4 (4)	0 (0)
Zawroty głowy, n (%)	13 (12)	0 (0)	0 (0)
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	13 (12)	2 (2)	0 (0)
Niepokój, n (%)	12 (11)	1 (1)	0 (0)

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Zdarzenie	N=111 (Schuster 2018)		
	Ogółem	Stopnia 3	Stopnia 4
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi, n (%)	12 (11)	4 (4)	0 (0)
Tachykardia, n (%)	12 (11)	3 (3)	0 (0)
Zmniejszenie masy ciała, n (%)	12 (11)	3 (3)	0 (0)

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *JULIET* były: zespół uwalniania cytokin (58%), anemia (48%), gorączka (35%), zmniejszenie liczby neutrofilów (34%), zmniejszenie liczby płytek krwi (33%), zmniejszenie liczby białych krwinek (33%), oraz biegunka (32%). Najczęściej notowanymi AEs w stopniu 3 były: anemia (37%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14%), hipofosfatemia (14%), zespół uwalniania cytokin (13,5%) oraz gorączka neutropeniczna (13%). Zdarzeniami niepożądanymi w 4 stopniu nasilenia, które występowały najczęściej były natomiast: zmniejszenie liczby neutrofilów (25%), zmniejszenie liczby płytek krwi (23%), zmniejszenie liczby białych krwinek (17%), neutropenia (14%) oraz małopłytkowość (9%). Zespół uwalniania cytokin w stopniu 4 nasilenia odnotowano u 8% pacjentów.

W tabeli poniżej zestawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, które raportowano próbie klinicznej *JULIET* (Schuster 2018, Schuster 2018_poster, [redacted]).

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, bez względu na związek z tisagenlecleucel em w badaniu *JULIET*

Zdarzenie	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)					
	Ogółem, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Ogółem, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)
	W ciągu 8 tyg. od infuzji			Po 8. tyg. od infuzji		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	N=111 (<8tyg), N= 96 (≥8 tyg) (Schuster 2018)	64 (58)	15 (14)	9 (8)	0 (0)	0 (0)
	N=115 (Schuster 2018_poster, Andreadis 2019)	66* (57)	16 (14)	10 (9)	bd	bd

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Zdarzenie		Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)					
		Ogółem, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Ogółem, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)
		W ciągu 8 tyg. od infuzji			Po 8. tyg. od infuzji		
Zespół rozpadu guza (TLS)	N=111 (<8tyg), N= 96 (≥8 tyg) (Schuster 2018)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0	0	0
	N=115 (Schuster 2018_poster)	2* (2)	1* (1)	1* (1)	bd	bd	bd
Gorączka neutropeniczna	N=111 (<8tyg), N= 96 (≥8 tyg) (Schuster 2018)	17 (15)	14 (13)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
	N=115 (Schuster 2018_poster)	17* (15)	15* (13)	2* (2)	bd	bd	bd
Infekcje	N=111 (<8tyg), N= 96 (≥8 tyg) (Schuster 2018)	38 (34)	20 (18)	2 (2)	37 (39)	13 (14)	4 (4)
	N=115 (Schuster 2018_poster, Andreadis 2019)	43* (37)	20 (17)	2 (2)	bd	bd	bd
Zdarzenia neurologiczne**	N=111 (<8tyg), N= 96 (≥8 tyg) (Schuster 2018)	23 (21)	8 (7)	5 (5)	5 (5)	3 (3)	0 (0)
	N=115 (Schuster 2018_poster, Andreadis 2019)	23* (20)	8 (7)	5 (4)	bd	bd	bd
Cytopenie niewyleczone do 28 dnia	N=111 (<8tyg), N= 96 (≥8 tyg) (Schuster 2018)	49 (44)	18 (16)	18 (16)	nd	nd	nd
	N=115 (Schuster 2018_poster)	52* (45)	20* (17)	20* (17)	nd	nd	nd

Kymriah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)						
	Ogółem, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Ogółem, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	
	W ciągu 8 tyg. od infuzji			Po 8. tyg. od infuzji			
N=115 (Andre- adis 2019)	Neutropenia	29 (25,2)	bd	bd	nd	nd	nd
	Małopłytkowość	45 (39,1)	bd	bd	nd	nd	nd

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **pojedynczy przypadek obrzęku mózgowego stopniu 2 raportowano podczas tomografii komputerowej bez kontrastu. Powtórzenie skanowania z kontrastem 24 godz. później nie wykazało nieprawidłowości.

Najczęściej odnotowanymi AESI ogółem do 8 tyg. po infuzji były: zespół uwalniania cytokin (57%), cytopenie niewyleczone do 28 dnia (45%), infekcje (37%), oraz zdarzenia neurologiczne (20%) [Schuster 2018_poster]. W 3 stopniu nasilenia raportowano natomiast: infekcje i cytopenie niewyleczone do 28 dnia a (po 17%), CRS (14%) i gorączkę neutropeniczną (13%), a wśród AESI w 4 stopniu nasilenia w trakcie pierwszych 8 tygodni po podaniu leczenia najczęściej występowały: cytopenie niewyleczone do 28 dnia (17%) i CRS (9%). Najczęściej notowanymi AESI ogółem oraz w stopniu 3 i 4 nasilenia, w okresie po 8 tyg. od infuzji były infekcje (odpowiednio: 39%, 14 i 4%).

[Redacted text block]

Mediana czasu od infuzji do pierwszych objawów zespołu uwalniania cytokin wyniosła 3 dni. Mediana czasu trwania CRS wyniosła 7 dni (zakres: 2-30). Mediana czasu do wystąpienia CRS w 3-4 stopniu nasilenia wynosi 4 dni (zakres 2-8 dni). 97% przypadków zespołu uwalniania cytokin ustąpiło przed momentem odcięcia danych.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

14% pacjentów z CRS (lub 16% wg Schuster 2019_abstrakt1 i Schuster 2019_abstrakt2) otrzymywało tocilizumab a 10% tocilizumab i glukokortykosteroidy. Żaden z badanych nie otrzymał więcej niż 2 dawki tocilizumabu. Pacjenci, u których wystąpił CRS otrzymali leczenie wspomagające w postaci: podawania tlenu (24%), intubacji dotchawiczej (7%), wysokiej dawki wazopresorów (6%), dializy (5%). 24% chorych z zespołem uwalania cytokin skierowanych zostało na oddział intensywnej opieki medycznej. Infekcje ws półistniejące z CRS odnotowano u 6% pacjentów [Schuster 2018].

Mediana czasu do wystąpienia neurologicznych zdarzeń niepożądanych wynosiła 6 dni (zakres 1-17 dni), natomiast mediana czasu trwania takich AEs 14 dni. Bóle głowy (nie sklasyfikowane jako zaburzenia układu nerwowego) odnotowano u 20% pacjentów w trakcie pierwszych 8 tygodni od infuzji. Neurologiczne AEs w 3-4 stopniu nasilenia, których wystąpienie raportowano u 12% pacjentów, w większości przypadków zostały wyleczone przed momentem odcięcia danych. U 9 pacjentów z neurologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 lub 4 jednocześnie odnotowano zespół uwalania cytokin. W analizowanym okresie obserwacji nie wystąpił żaden przypadek obrzęku mózgu prowadzący do zgonu [Schuster 2018].

Częstość występowania cytopenii niewyleczonych w 28 dniu oraz 3 miesiącu w 3 lub 4 stopniu nasilenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Niewyleczone cytopenie w badaniu JULIET [Schuster 2018]

Cytopenie	Liczba pacjentów (N=111)	
	Cytopenie w 3 lub 4 stopniu niewyleczone w 28 dniu	Cytopenie w 3 lub 4 stopniu niewyleczone w 3 miesiącu
Małopłytkowość	41%	38%*
Neutropenia	24%	0%**

*oszacowane prawdopodobieństwo ustąpienia w miesiącach 2 i 4 wynosiły odpowiednio 32% i 78%; **oszacowane prawdopodobieństwo wyleczenia w miesiącach 2 i 4 wynosiły odpowiednio 67% i 100%

Liczby i odsetki pacjentów z cytopeniami wyleczonymi do ≤ 2 stopnia nasilenia w 3 i 6 miesięcy po infuzji tisagenlecleucelem w badaniu JULIET przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Cytopenie wyleczone do ≤ 2 stopnia nasilenia w badaniu JULIET [Andreadis 2019]

Wyleczone cytopenie	Liczba pacjentów (N=115)	
	W 3 miesiącu po infuzji tisa-cel	W 6 miesiącu po infuzji tisa-cel
Małopłytkowość, %	61,5%	78,3%
Neutropenia, %	84,4%	92,2%

Dane z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania A2101J (Schuster 2017), dotyczą całej populacji pacjentów włączonych do tej próby, którym podano oceniane leczenie, tj. chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym. W tabelach poniżej zestawiono odsetki i liczby pacjentów, u których notowano zdarzenia niepożądane w badaniu A2101J, w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 28,6 miesięcy.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, które mogą mieć związek z tisagenlecleucelem, A2101J

Zdarzenie	N=28 (w tym 14 pts z DLBCL i 14 z FL)					
	Ogółem, n (%)	Stopień 1, n (%)	Stopień 2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 5, n (%)
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	16 (57)	0	11	4	1	0
Neurotoksyczność	Ogółem	11 (39)	4	4	1	1
	Encefalopatia	3 (27)	0	0	1	1
	Delirium	2 (18)	0	2	0	0
	Drżenie	2 (18)	2	0	0	0
	Zaburzenia poznawcze	1 (5)	1	0	0	0
	Dezorientacja	1 (5)	0	1	0	0
	Ruchy mimowolne	1 (5)	1	0	0	0
Zaburzenia pamięci	1 (5)	0	1	0	0	

Zespół uwalniania cytokin raportowano u 57% pacjentów włączonych do badania A2101J. Ciężki CRS odnotowano u 5 pacjentów. 1 z nich otrzymał tocilizumab, żaden z pacjentów w związku z zespołem uwalniania cytokin nie otrzymał glukokortykosteroidów. Drugim co do częstości występowania AE o szczególnym znaczeniu była neurotoksyczność (39% pts, niespełnia ¼ z nich doświadczyła neurotoksyczności w ≥ 3 stopniu nasilenia).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w co najmniej 3 stopniu nasilenia.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane w podziale wg MedDRA, A2101J

Zdarzenie	N=28 (w tym 14 pts z DLBCL i 14 z FL)		
	Ogółem, n	Stopień 3, n	Stopień 4, n
Zaburzenia w obrębie układu krwiotwórczego i limfatycznego	Ogółem 16	7	1
Anemia	11	3	0

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Zdarzenie		N=28 (w tym 14 pts z DLBCL i 14 z FL)		
		Ogółem, n	Stopień 3, n	Stopień 4, n
	Inne zaburzenia w obrębie układu krwiotwórczego i limfatycznego	1	1	0
	Gorączka neutropeniczna	3	3	0
	Leukocytoza	1	0	1
Zaburzenia pracy serca	Ogółem	8	1	1
	Migotanie przedsionków	1	1	0
	Zatrzymanie akcji serca	1	0	1
Zaburzenia w obrębie oka	Ogółem	1	0	1
	Zaburzenia wzrokowego nerwu	1	0	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ogółem	42	4	0
	Ból brzucha	5	1	0
	Zaburzenia GI - inne	3	1	0
	Krwotok w jamie brzusznej	1	1	0
	Niedrożność jelita cienkiego	1	1	0
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Ogółem	46	3	0
	Zmęczenie	18	1	0
	Gorączka	7	1	0
	Niesercowy ból w klatce piersiowej	2	1	0
	Ogółem	18	4	1

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

		N=28 (w tym 14 pts z DLBCL i 14 z FL)		
Zdarzenie		Ogółem, n	Stopień 3, n	Stopień 4, n
Zaburzenia immunologicznego	układu CRS	16	4	1
	Ogółem	44	7	1
Infekcje i zarażenia	Inne infekcje i zarażenia	11	1	0
	Infekcja płuc	5	4	0
	Sepsa	1	0	1
	Infekcja skórna	1	1	0
	Infekcja jelita cienkiego	1	1	0
Niewłaściwe wyniki badań diagnostycznych	Ogółem	92	20	12
	Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej	6	1	0
	Spadek liczby limfocytów CD4	2	1	0
	Spadek liczby limfocytów	6	1	2
	Spadek liczby neutrofilów	22	10	8
	Spadek liczby płytek krwi	10	2	1
	Spadek masy ciała	5	1	0
Spadek liczby białych krwinek	14	4	1	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Ogółem	92	11	2
	Kwasica	3	3	0

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Zdarzenie		N=28 (w tym 14 pts z DLBCL i 14 z FL)		
		Ogółem, n	Stopień 3, n	Stopień 4, n
	Anoreksja	3	1	0
	Hiperkalcemia	3	0	1
	Hipokalcemia	12	1	0
	Hiponatremia	15	2	0
	Hipofosfatemia	7	4	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ogółem	25	2	0
	Zmniejszenie zakresu ruchu w stawie	1	1	0
	Inne zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4	1	0
Zaburzenia nerwowego układu	Ogółem	28	4	1+1 w stopniu 5
	Encefalopatia	3	1	1+1 w stopniu 5
	Wodogłowie	1	1	0
	Spastyczność	1	1	0
	Omdlenie	1	1	0
Zaburzenia psychiczne	Ogółem	10	2	0
	Bezsenna	2	2	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ogółem	9	3	0
	Ostra niewydolność nerek	3	2	0
	Krwimocz	1	1	0

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

		N=28 (w tym 14 pts z DLBCL i 14 z FL)		
Zdarzenie		Ogółem, n	Stopień 3, n	Stopień 4, n
Zaburzenia oddechowe, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia	Ogółem	30	3	3
	Aspiracja	2	1	1
	Duszność	2	1	0
	Niedotlenienie	1	1	0
	Obrzęk krtani	1	0	1
	Obrzęk płuc	3	0	1
	Ogółem	12	5	1
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	5	3	0
	Niedociśnienie tętnicze	4	2	1

Zdarzeniami niepożądanymi wg klasyfikacji MedDRA, które w badaniu A2101 notowano najczęściej były: niewłaściwe wyniki badań diagnostycznych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia ogólne i w miejscu podania.

W ramach badań *CORAL-extension studies 1 i 2* nie analizowano szczegółowo profilu bezpieczeństwa zastosowanych terapii, w tym odsetków zdarzeń niepożądanych stanowiących część oceny toksyczności przyjętego leczenia.

6.1.3.3. Utrata pacjentów z badania lub leczenia

W dostępnych źródłach do badania *JULIET* zamieszczono [redacted]

[redacted] Dodatkowo wymieniono przyczyny, dla których 50 pts, pierwotnie zakwalifikowanych do udziału w badaniu, nie otrzymało leczenia tisagenelecleucelem: zgony (n=16), decyzja lekarza (n=16), niepowodzenie związane z przygotowaniem terapii (n=12), decyzja pacjenta (n=2), zdarzenia niepożądane (n=3) oraz nieprzestrzeganie protokołu (n=1). Przyczyny nieprzyjęcia leczenia, w postaci zgonu, decyzji lekarza lub pacjenta związane były z progresją choroby. Dodatkowo 4 pacjentów ze 165 zakwalifikowanych do terapii opartej o tisagenlecleucel nie otrzymało leczenia przed momentem odcięcia danych [Schuster 2018].

W publikacji *Schuster 2017* (badanie A2101) nie zamieszczono danych wskazujących na utratę pacjentów z badania. Natomiast podano przyczyny, z powodu których 10 na 38 pacjentów nie otrzymało leczenia tisagenelecleucelem (4 pts, w tym 3 z DLBCL - szybki postęp choroby z pogorszeniem stanu klinicznego; 5 pts z DLBCL - niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019; 1 pts z DLBCL - wycofanie zgody).

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Tabela 29. Utrata pacjentów z leczenia – brak leczenia z udziałem tisagenlecleucelu w badaniach *JULIET* i *A2101J*

Badanie	Przyczyna utraty	Liczba i odsetek pacjentów(%)
<i>JULIET</i> , N=165 (w tym 4 w oczekiwaniu na infuzję)	Ogółem	50 (30,3)*
	Zgony	16 (9,7)*
	Decyzja lekarza	16 (9,7)*
	Niepowodzenie związane z przygotowaniem terapii	12 (7,2)*
	Decyzja pacjenta	2 (1,2)*
	Zdarzenia niepożądane	3 (1,8)*
	Nieprzestrzeganie protokołu	1 (0,6)*
<i>A2101J</i> , N=23 pacjentów z DLBCL	Ogółem	9 (39,1)*
	Szybki postęp choroby z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (13,0)*
	Niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019	5 (21,7)*
	Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (4,3)*

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z leczenia, jeszcze przed podaniem leczenia tisagenlecleucelom były: niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019 (21,7% w badaniu *A2101J*), szybki postęp choroby (13% w *A2101J*) oraz zgony i decyzja lekarza (po 9,7% w badaniu *JULIET*).

Pacjenci biorący udział w próbie *CORAL* włączeni do następujących dwóch badań określonych jako „*extension studies*” zostali włączeni do obecnej analizy:

- *CORAL extension study 1*: obserwacja 75 pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT (75 pacjentów poddano ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie, 73 w ramach analizy przeżycia);
- *CORAL extension study 2*: obserwacja 203 pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do ASCT (203 pacjentów poddano ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie, 193 w ramach analizy przeżycia).

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Na drodze systematycznego wyszukiwania badań naukowych nie zidentyfikowano doniesień z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla bezpośredniego porównania tisagenlecleucel z terapią ratunkową w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną/nawrotową postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

Zidentyfikowano natomiast nieporównawcze doniesienia dotyczące praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z r/r DLBCL pochodzące m.in. z USA. Odnalezionymi pracami są: *Riedell 2019/Riedell 2020* [54, 55], *Pennisi 2020* [56], *Pasquini 2019* [57], *Jaglowski 2019* [58] oraz *Chong 2019* [59]. Badanie *Pennisi 2020* jest opracowaniem pełnotekstowym dotyczącym oceny profilu bezpieczeństwa, pozostałe źródła dostępne są w postaci abstraktów konferencyjnych i zawierają dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa lub jak w przypadku badania *Chong 2019* tylko skuteczności.

Pasquini 2019

Celem badania *Pasquini 2019*, przeprowadzonego w oparciu o dane z rejestru CIBMTR CT w USA, była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucel u pacjentów z DLBCL, którzy kwalifikują się do terapii CAR-T w ramach komercyjnego dostępu PASS (*post-approval safety study*).

Do badania włączono 64 pacjentów, z czego u 37 z nich u których wykonano infuzję tisagenlecleucel, okres obserwacji wyniósł co najmniej 3 miesiące. Analizowano dane zebrane do 1. maja 2019 r. Szczegółowe wyniki efektywności praktycznej tisagenlecleucel przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucel (*Pasquini 2019*)

Punkt końcowy/okres obserwacji		Interwencja	N	Odsetek pacjentów
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie	ogółem	tisagenlecleucel	37	58%
	CR			40%
Parametr		Interwencja	N	Odsetek pacjentów
Bezpieczeństwo				
CRS	ogółem	tisagenlecleucel	37	43%
	3-4 stopień nasilenia			8%
Neurotoksyczność ogółem	ogółem	tisagenlecleucel	37	16%
	3-4 stopień nasilenia			5%

Wyniki badania *Pasquini 2019* potwierdzają wysokie odsetki pacjentów, u których raportuje się wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem (58%) oraz odpowiedzi całkowitej (40%).

Notowano niższe niż w badaniach klinicznych częstości występowania zespołu uwalniania cytokin ogółem (43%) i w 3-4 stopniu nasilenia (8%) oraz zdarzenia niepożądane neurologiczne ogółem (16%) i w 3-4 stopniu nasilenia (5%).

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Jagłowski 2019

W ramach badania *Jagłowski 2019*, przeprowadzonego w oparciu o dane z rejestru CIBMTR CT w USA, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo podania tisagenlecleucelu u pacjentów z r/r DLBCL, w praktyce klinicznej.

Do badania włączono 70 pacjentów, z czego u 47 z nich u których wykonano infuzję tisagenlecleucel, okres obserwacji wynosił ≥ 3 miesiące. Analizowano dane, które zebrane zostały do 31. maja 2019 r. Szczegółowe wyniki efektywności praktycznej tisagenlecleucelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucel (Jagłowski 2019)

Punkt końcowy/okres obserwacji		Interwencja	N	n (%)
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie	ogółem	tisagenlecleucel	47	28 (59,6)
	CR			18 (38,3)
Bezpieczeństwo				
Parametr		Interwencja	N	n (%)
CRS w ≥ 3 stopniu nasilenia				
		tisagenlecleucel	47	4,3%
Neurotoksyczność (ICANS, ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>) w ≥ 3 stopniu nasilenia				4,3%
Zgony	ogółem			14 (29,8)
	z powodu progresji choroby	14 (29,8)		
	z powodu AEs związanych z tisagenlecleucel	0 (0)		

Wyniki uzyskane w ramach badania *Jagłowski 2019* są zbliżone do rezultatów osiągniętych w kluczowej próbie klinicznej *JULIET* w zakresie odsetków wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (59,6%) oraz odpowiedzi całkowitej (38%).

Notowano niższe niż w badaniach klinicznych częstości występowania zespołu uwalniania cytokin w ≥ 3 stopniu nasilenia oraz neurotoksyczności (zespół ICANS) w ≥ 3 stopniu nasilenia (po ~4%). Mediana czasu do wystąpienia CRS wyniosła 4,5 dnia. Czas trwania zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 5 dni. W grupie pacjentów z CRS podano tocilizumab (u 40,9%) i kortykosteroidy (9,1%). W czasie okresu obserwacji raportowano wystąpienie zgonu u 30% pacjentów, wszystkie z powodu progresji choroby, żaden z nich nie był skutkiem toksyczności związanej z zastosowaniem tisagenlecleucelu.

Spośród 47 podań tisagenlecleucelu 21 nie spełniało specyfikacji komercyjnej ze względu na niską żywotność komórek (<80%), jednak skuteczność i bezpieczeństwo były podobne do uzyskanych w przypadku tisa- α l spełniających specyfikację żywotności. Żadna z analizowanych cech produkcyjnych (takich jak żywotność komórek, siła działania lub wydajność transdukcji) nie korelowała ze skutecznością (ORR) ani bezpieczeństwem

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

(CRS lub ICANS). Co ważne, analiza żywotności komórek nie wykazała związku z najlepszą ogólną odpowiedzią. Szczegółowe dane z tego zakresu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (Jagłowski 2019)

Odpowiedź na leczenie	Żywotność komórek tisa-cel >80% (N=23)	Żywotność komórek tisa-cel 60-80% (N=21)
Odpowiedź całkowita (CR)	9 (39)	8 (38)
Odpowiedź częściowa (PR)	5 (22)	4 (19)
Odpowiedź ogółem (CR+PR)	14 (61)	12 (57)
Brak odpowiedzi/ choroba stabilna	2 (9)	0 (0)
Progresja choroby	7 (30)	7 (33)
Nie oceniano	0 (0)	2 (10)

Riedell 2019/Riedell 2020

W ramach wielośrodkowego badania *Riedell 2019/Riedell 2020* dane o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia tisagenlecleucelem wśród pacjentów z nawrotową/oporną postacią agresywnych form B-NHL, w tym DLBCL, zbierano retrospektywnie w okresie 1 maja 2018 – 31 lipca 2019 roku w USA. Szczegółowe wyniki dotyczące efektywności praktycznej ocenianej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (Riedell 2019/Riedell 2020)

Punkt końcowy/okres obserwacji		Interwencja	N	Odsetek pacjentów
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie po 30 dniach	ORR	tisagenlecleucel	75	59%
	CR			44%
Odpowiedź na leczenie po 90 dniach	ORR			48%
	CR			39%
Parametr	Interwencja	N	n (%)	
Bezpieczeństwo				
CRS w ≥ 3 stopniu nasilenia	tisagenlecleucel	75	1%	
Neurotoksyczność w ≥ 3 stopniu nasilenia			3%	

W badaniu *Riedell 2019/Riedell 2020* uzyskano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie zarówno w dniu 30 (59% w przypadku ORR oraz 44% w przypadku CR) jak i w dniu 90 (ORR: 48%, CR: 39%) po infuzji tisagenlecleucelem.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Wyniki te potwierdzają bardzo dobrą skuteczność (zblizoną do rezultatów z badania *JULIET*) ocenianej interwencji w zakresie omawianych punktów końcowych.

W niniejszej pracy odnotowano niskie odsetki występowania zespołu uwalniania cytokin oraz neurotoksyczności w ≥ 3 stopniu nasilenia, odpowiednio 1% i 3%. Mediana czasu do wystąpienia CRS i neurotoksyczności wyniosła u pacjentów leczonych tisagenlecleucelem odpowiednio 3 i 5 dni. Tocilizumab podawano u 13% pacjentów a sterydy u 7%. Raportowano wystąpienie 4 zgonów (6%) niezwiązanych z progresją choroby. Ich przyczynami były: powikłania poinfekcyjne (n=2), choroba serca (n=1) i nieznane przyczyny (n=1).

Chong 2019

Celem badania *Chong 2019* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu u pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL oraz FL w długim okresie obserwacji (4 lata) (w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dotyczące chłoniaka rozlanego z dużych komórek B; zatem dane łączne dla DLBCL i FL, np. z zakresu bezpieczeństwa zostały pominięte, jako nieadekwatne względem celu niniejszej ekspertyzy). Do badania włączono 24 pacjentów z DLBCL, którym podano tisagenlecleucel w jednym ośrodku w USA, a dane o wynikach zbierano do lutego 2019 roku. Wyniki efektywności praktycznej leczenia tisagenlecleucelem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki: skuteczność terapii tisagenlecleucelem (*Chong 2019*)

Punkt końcowy/okres obserwacji	Interwencja	N	Odsetek pacjentów (%)/ mediana (95% CI)
Skuteczność			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	tisagenlecleucel	24	46%
Przeżycie całkowite (OS)			22,2 m-ce (10,9; 45,6)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)			5,8 m-ce (1,6; ne)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD)			ne (3,2 m-ce; ne)

W ramach badania *Chong 2019* wykazano, iż stosowanie tisagenlecleucelu u dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL prowadzi od uzyskania wysokich odsetków całkowitej odpowiedzi na leczenie (46%) w długim okresie obserwacji wynoszącym 4 lata. Bardzo dobre wyniki raportowano także w zakresie analizy przeżycia. Mediana przeżycia całkowitego była 2-krotnie większa od uzyskanej w głównym badaniu klinicznym *JULIET* (ponad 22 miesiące), a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,8 miesiące, co stanowi także wartość lepszą od danych zaczerpniętych z prób klinicznych. Nie osiągnięto natomiast mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Pennisi 2020

W badaniu *Pennisi 2020* obok porównania różnych metod oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych raportowano odsetki wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) oraz neurotoksyczności związanej z terapią komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS), wg *ASTCT grading system*, wśród pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL poddanych i infuzji tisagenlecleucelem w USA między lutym 2018 a marcem 2019r. W tabeli poniżej przedstawiono dane dla 13 pacjentów z zakresu oceny bezpieczeństwa leczenia w warunkach praktyki klinicznej.

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Tabela 35. Wyniki: bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (*Pennisi 2020*)

Parametr	Interwencja	N	Odsetek pacjentów
Bezpieczeństwo			
Zespół uwalniania cytokin CRS	Ogółem	tisagenlecleucel	54%
	≥3 stopnia nasilenia		0%
Neurotoksyczność (ICANS)	Ogółem	13	15%
	≥3 stopnia nasilenia		0%

Częstość występowania zespołu uwalniania cytokin oraz neurotoksyczności typu ICANS ogółem uzyskana w badaniu *Pennisi 2020* jest zbliżona do innych danych raportowanych w ramach praktyki klinicznej. Po infuzji tisagenlecleucelem ww. zdarzenia niepożądane były w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Wyniki w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA wskazują na znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa, zwłaszcza w zakresie CRS i neurotoksyczności w porównaniu z danymi z badania JULIET.

Podsumowując, wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej potwierdzają wysoką skuteczność tisagenlecleucelu w obrębie parametrów przeżycia i odpowiedzi na leczenie, a profil bezpieczeństwa był zbliżony lub lepszy względem analogicznego uzyskiwanego w ramach prób klinicznych.

8. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu (Kymriah®) stosowanego w postaci dożyłnej infuzji, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. serious), poważnych (ang. severe), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [60] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w omawianym wskazaniu.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 30 marca 2020 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych instytucji: *European Medicines Agency, Food and Drug Administration, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, WHO Uppsala Monitoring Centre* oraz polskiego *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*.

Zastosowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library.

8.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Kymriah®.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [60] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [60, 62] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) – Kymriah®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak – *European Medicines Agency* [63], *Food and Drug Administration* [64], *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [65] *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* [66], *WHO Uppsala Monitoring Centre* [67].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktu leczniczego Kymriah®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisanych na podstawie informacji zawartych w ChPL dla produktu leczniczego Kymriah® [68].

8.3.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Działania niepożądane, które wiążano ze stosowaniem tisagenlecleucelu, podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od poważnych do łagodnych.

Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [68]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem		
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ¹⁾	Zakażenia – patogen nieokreślony Zakażenia wirusowe Zakażenia bakteryjne Zakażenia grzybicze		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Krwotok ²⁾ Gorączka neutropeniczna Neutropenia Małopłytkowość	Limfohistiocytoza hemofagocytarna Leukopenia Pancytopenia Koagulopatia Limfopenia	Aplazja komórek B
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia ³⁾	Reakcja związana z infuzją Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie Hipokaliemia Hipofosfatemia Hipomagnezemia Hipokalcemia	Hipoalbuminemia Hiperglikemia Hiponatremia Hiperurykemia Hiperwoleミア Hiperkalcemia Zespół rozpadu guza Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipernatremia Hipermagnezemia	
Zaburzenia psychiczne	Lęk Stan majaczeniowy ⁴⁾ Zaburzenia snu ⁵⁾		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ⁶⁾ Encefalopatia ⁷⁾	Zawroty głowy ⁸⁾ Neuropatia obwodowa ⁹⁾ Drżenie ¹⁰⁾ Zaburzenia funkcji ruchowych ¹¹⁾ Napady drgawkowe ¹²⁾ Zaburzenia mowy ¹³⁾ Nerwoból ¹⁴⁾ Ataksja ¹⁵⁾	Niedokrwienne zawał mózgu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia ¹⁶⁾	
Zaburzenia serca	Arytmia ¹⁷⁾	Niewydolność serca ¹⁸⁾ Zatrzymanie serca	
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja ¹⁹⁾ Nadciśnienie	Zakrzepica ²⁰⁾ Zespół przesiąkania włóścizek	Nagłe zacerwienie skóry
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel ²¹⁾ Duszność ²²⁾ Niedotlenienie narządów i tkanek	Ból jamy ustnej i gardła ²³⁾ Obrzęk płuc ²⁴⁾ Upośledzenie drożności nosa Wysięk opłucnowy Przyspieszony oddech Zespół ostrej niewydolności ddechowej	Naciek w płucach

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem		
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha ²⁵⁾ Nudności Wymioty Zaparcie	Zapalenie jamy ustnej Wzdęcie brzucha Suchość w jamie ustnej Wodobrzusze	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ²⁶⁾	Świąd Rumień Nadmierne pocenie się Nocne poty	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Ból pleców Ból mięśni Bóle mięśniowo- szkieletowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek ²⁷⁾		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Uczucie zmęczenia 28) Obrzęk ²⁹⁾ Ból ³⁰⁾ Dreszcze	Choroba grypopodobna Astenia Zespół niewydolności wielonarządowej	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby limfocytów * Zmniejszenie liczby białych krwinek * Zmniejszenie stężenia hemoglobiny* Zmniejszenie liczby neutrofilów * Zmniejszenie liczby płytek krwi * Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy Zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi Zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego Podwyższone miano D-dimerów fibryny Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Wydłużenie czasu protrombinowego	
<p>1) Przedstawione zakażenia i zarażenia pasożytnicze odpowiadają kategorii tzw. high-level group terms.</p> <p>2) Krwotok w tym krwotok z odbytu, obecność krwi w moczu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, krwotok spojówkowy, stłuczenie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, krwotok z wrzodu dwunastnicy, zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, krwawienie z nosa, uraz oka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, obecność świeżej krwi w kale, krwawienie śródstawowe, krwawe wymioty, krwiomocz, krwioplucie, krwotok z jelita grubego, smoliste stolce, krwotok miesięczkowy, krwotok z jamy ustnej, krwiak otrzewnowy, wybroczyny, krwotok z gardła, krwotok po zabiegu, krwotok płucny, płamica, krwotok siatkówkowy, krwotok pourazowy, krwotok z guza, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z dróg rodnych.</p> <p>3) Hipogammaglobulinemia w tym zmniejszone stężenie immunoglobulin, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny A we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny G we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi, niedobór odporności, pospolity zmienny niedobór odporności oraz hipogammaglobulinemia.</p> <p>4) Stan majaczeniowy w tym pobudzenie, majaczenie, omamy, omamy wzrokowe, drażliwość i niepokój ruchowy.</p> <p>5) Zaburzenia snu w tym zaburzenia snu, bezsenność i koszmary nocne.</p> <p>6) Ból głowy w tym ból głowy i migrena</p> <p>7) Encefalopatia w tym obniżony poziom świadomości, zmiany stanu psychicznego, automatyzm, zaburzenia poznawcze, stany splątania, zaburzenia uwagi, encefalopatia, senność, letarg, zaburzenia pamięci, encefalopatia metaboliczna i zaburzenia myślenia.</p> <p>8) Zawroty głowy w tym zawroty głowy, stan przedomdleniowy i omdlenie.</p> <p>9) Neuropatia obwodowa w tym parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, przeczulica i niedoczulica.</p> <p>10) Drżenie w tym dyskineza i drżenie.</p> <p>11) Zaburzenia funkcji ruchowych w tym skurcze mięśni, drganie mięśni, mioklonie i miopatia.</p> <p>12) Napady drgawkowe w tym napady drgawkowe, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne i stan padaczkowy.</p> <p>13) Zaburzenia mowy w tym zaburzenia mowy, dyszartria i afazja.</p>			

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem		
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
14) Nerwoból w tym nerwoból i rwa kulszowa. 15) Ataksja w tym ataksja i dysmetria. 16) Zaburzenia widzenia w tym nieostre widzenie i zaburzenia widzenia. 17) Arytmia w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, tachykardia i dodatkowe skurcze komorowe. 18) Niewydolność serca w tym niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, zastoinowa niewydolność serca i zaburzenia czynności prawej komory. 19) Hipotensja w tym hipotensja i hipotensja ortostatyczna. 20) Zakrzepica w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość, zatorowość płucna, zakrzepica, zakrzepica żyły głównej i zakrzepica żylna. 21) Kaszel w tym kaszel, kaszel z odkrztuszaniem i zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych. 22) Dusznosc w tym dusznosc, dusznosc wysiłkowa, zaburzenia oddechowe i niewydolność oddechowa. 23) Ból jamy ustnej i gardła w tym ból jamy ustnej oraz ból jamy ustnej i gardła. 24) Obrzęk płuc w tym ostry obrzęk płuc i obrzęk płuc. 25) Ból brzucha w tym ból brzucha, ból w górnej części brzucha i dyskomfort w jamie brzusznej. 26) Wysypka w tym zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa i wysypka ze świądem. 27) Ostre uszkodzenie nerek w tym ostre uszkodzenie nerek, bezmocz, azotemia, nieprawidłowe stężenie kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych i martwica kanalików nerkowych. 28) Uczucie zmęczenia w tym uczucie zmęczenia i złe samopoczucie. 29) Obrzęk w tym obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk twarzy i opuchlizna obwodowa 30) Ból w tym ból i ból kończyny. * Częstość w oparciu o wartości laboratoryjne. Pacjentów uwzględniono tylko w najwyższym stopniu nasilenia po pomiarze wyjściowym			

8.3.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Powody opóźnienia leczenia

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Kymriah®, infuzję należy wstrzymać do ustąpienia każdego z następujących stanów:

- Ni euustępujące ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza działania dotyczące płuc, serca lub hipotensja) na wcześniejsze chemioterapie;
- Czynne, nieopanowane zakażenie;
- Czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD);
- Istotne klinicznie pogorszenie obciążenia białaczką lub chłoniakiem po chemioterapii limfodeplecyjnej.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Kymriah® nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do transplantacji.

Czynna białaczka lub chłoniak w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)

Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah® u pacjentów z czynną białaczką w OUN i czynnym chłoniakiem w OUN. Z tego względu stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Kymriah® nie został ustalony w tych populacjach.

Zespół uwalniania cytokin

Po infuzji produktu Kymriah® często obserwowano zespół uwalniania cytokin, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu. W niemal wszystkich przypadkach rozwój zespołu uwalniania cytokin nastąpił w okresie od 1 do 10 dni (mediana początku zdarzenia: 3 dni) po infuzji produktu leczniczego Kymriah®. Mediana czasu do ustąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 7 dni.

Objawami zespołu uwalniania cytokin mogą być: wysoka gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból stawów, nudności, wymioty, biegunka, obfite pocenie się, wysypka, brak łaknienia, uczucie zmęczenia, ból głowy, hipotensja,

encefalopatia, duszność, przyspieszony oddech oraz niedotlenienie narządów i tkanek. Obserwowano dodatkowe działania niepożądane dotyczące układów narządów wewnętrznych, w tym przemijającą niewydolność serca i arytmie, niewydolność nerek, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz zwiększone stężenie bilirubiny. W niektórych przypadkach w kontekście zespołu uwalniania cytokin zgłaszano zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) z niskim stężeniem fibrynogenu, zespół przesiąkania naczynek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS) oraz zespół hemofagocytarny/zespół aktywacji makrofaga (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS). Należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów tych zdarzeń, z uwzględnieniem gorączki.

Czynniki ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B to: duża liczba komórek nowotworowych (tumour burden) przed podaniem leku, niekontrolowana lub wzrastająca liczba komórek nowotworowych (tumour burden) po chemioterapii limfodeplecyjnej, czynne zakażenie i wczesne wystąpienie gorączki lub zespół uwalniania cytokin po infuzji produktu leczniczego Kymriah®. Czynniki ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dorosłych pacjentów z DLBCL nie są znane.

We wszystkich wskazaniach należy zapewnić pacjentom odpowiednią profilaktykę i leczenie zakażeń oraz upewnić się, że doszło do pełnego ustąpienia istniejących zakażeń. Zakażenia mogą również wystąpić podczas zespołu uwalniania cytokin i mogą one zwiększać ryzyko zgonu.

Postępowanie w zespole uwalniania cytokin związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah®

Postępowanie z zespołem uwalniania cytokin zależy wyłącznie od objawów klinicznych i opiera się na algorytmie postępowania w zespole uwalniania cytokin przedstawionym w Tabeli 1. Terapię opartą na lekach anty-IL-6, takich jak tocilizumab podaje się w zespole uwalniania cytokin o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim występującym w związku z produktem leczniczym Kymriah®; wymagany natychmiastowy dostęp na miejscu do jednej dawki tocilizumabu oraz zapewnienie dostępu do dodatkowych dawek w przeciągu 8h. Kortykosteroidy mogą być podawane w nagłych, zagrażających życiu przypadkach. Tisagenlecleucel nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów. Postępowanie z pacjentami, u których występują medycznie istotne zaburzenia czynności serca powinno opierać się na standardach leczenia w intensywnej opiece medycznej i należy rozważyć wykonanie takich badań, jak echokardiografia. W leczeniu zespołu uwalniania cytokin związanego ze stosowaniem produktu Kymriah® nie zaleca się podawania antagonistów czynnika martwi cynowotworu (ang. *tumour necrosis factor*, TNF).

Tabela 37. Algorytm postępowania w zespole uwalniania cytokin

Nasilenie zespołu uwalniania cytokin	Postępowanie
Zespół objawów prodromalnych: Niewielka gorączka, uczucie zmęczenia, jądłowstręt	Osobista obserwacja; wykluczenie zakażenia; podanie antybiotyków zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, jeśli wystąpi neutropenia; stosowanie leczenia objawowego.
Zespół uwalniania cytokin wymagający łagodnej interwencji – jeden lub więcej z następujących objawów: – Wysoka gorączka – Niedotlenienie narządów i tkanek – Łagodna hipotensja	Podanie leków przeciwgorączkowych, tlenu, płynów dożylnych i (lub) leków wazopresyjnych w małych dawkach, w razie konieczności.

<p>Zespół uwalniania cytokin wymagający umiarkowanej lub agresywnej interwencji - jeden lub więcej z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niestabilność hemodynamiczna pomimo dożylnego podania płynów i podtrzymującego leczenia wazopresyjnego - Nasilenie niewydolności oddechowej, w tym nacieki płucne, zwiększenie zapotrzebowania na tlen, w tym wysokoprzepływową tlenoterapię i (lub) konieczność sztucznej wentylacji - Szybkie pogarszanie się stanu klinicznego 	<ul style="list-style-type: none"> • Podać leki wazopresyjne w dużej dawce lub dawkach powtarzanych, tlenoterapia, sztuczna wentylacja i (lub) inne środki podtrzymujące w razie konieczności. • Podać tocilizumab. <p>- Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg: 12 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny</p> <p>- Pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg: 8 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny (maksymalna dawka 800 mg)</p> <p>W razie konieczności ponownie podać tocilizumab zachowując minimalny odstęp 8 godzin w przypadku braku poprawy klinicznej.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na drugą dawkę tocilizumabu należy rozważyć podanie trzeciej dawki tocilizumabu lub zastosować alternatywne środki postępowania w zespole uwalniania cytokin.</p> <p>Należy ograniczyć się do maksymalnie 4 dawek tocilizumabu łącznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku poprawy klinicznej w ciągu 12 do 18 godzin od pierwszej dawki tocilizumabu lub w przypadku pogorszenia w dowolnym momencie należy podawać metyloprednizolon w początkowej dawce 2 mg/kg mc., a następnie w dawce 2 mg/kg mc. na dobę do czasu, gdy leki wazopresyjne i wysokoprzepływowa tlenoterapia nie będą już potrzebne. Następnie dawkę metyloprednizolonu należy stopniowo zmniejszać.
---	--

Neurologiczne działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Kymriah® często występują zdarzenia neurologiczne, szczególnie encefalopatia, stany splątania lub stan majaczeniowy mogą one być ciężkie lub zagrażać życiu. Inne objawy to: napady drgawkowe, afazja i zaburzenia mowy. Większość zdarzeń neurologicznych występowała w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu leczniczego Kymriah® i były one przemijające. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń neurologicznych wyniosła 7 dni w ALL z komórek B i w DLBCL. Mediana czasu do ustąpienia zdarzeń wyniosła 7 dni w ALL z komórek B i 12 dni w DLBCL. Zdarzenia neurologiczne mogą wystąpić jednocześnie z zespołem uwalniania cytokin, po ustąpieniu zespołu uwalniania cytokin lub przy braku zespołu uwalniania cytokin.

Należy monitorować pacjentów pod kątem zdarzeń neurologicznych. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy wykonać badania diagnostyczne i wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od stwierdzonej patofizjologii oraz zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami leczenia.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Pacjenci z czynnym, nieopanowanym zakażeniem nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Kymriah® do czasu ustąpienia zakażenia. Przed wykonaniem infuzji produktu leczniczego Kymriah® profilaktyka infekcji powinna być zgodna ze standardowymi wytycznymi, w zależności od stopnia uprzedniej immunosupresji.

Po infuzji produktu Kymriah® u pacjentów często występowały poważne zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu i zakażenia prowadzące do zgonu. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosownie do sytuacji należy profilaktycznie podać antybiotyki i wykonać badania przed leczeniem i podczas leczenia produktem Kymriah®. Wiadomo, że zakażenia komplikują przebieg i leczenie wśpółistniejącego zespołu uwalniania cytokin.

Po infuzji produktu leczniczego Kymriah® często obserwowano także gorączkę neutropeniczną, która może wśpółwystępować z zespołem uwalniania cytokin. W przypadku gorączki neutropenicznej należy dokonać oceny zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie przez podanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów i innego leczenia podtrzymującego, w zależności od wskazań medycznych.

U pacjentów, którzy po leczeniu produktem Kymriah® uzyskują całkowitą remisję, małe stężenie immunoglobulin będące wynikiem leczenia może zwiększyć ryzyko zakażeń. Należy reagować na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych dotyczących danego postępowania.

Długotrwałe cytopenie

U pacjentów przez kilka tygodni po infuzji produktu leczniczego Kymriah® mogą utrzymywać się cytopenie, które należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi. U większości pacjentów, u których cytopenie występowały w 28. dniu po leczeniu produktem Kymriah®, ich nasilenie zmniejszyło się do stopnia 2. lub mniejszego w ciągu trzech miesięcy po leczeniu. Długotrwała neutropenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia. Czynniki wzrostu szpiku, szczególnie czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) mają potencjał do nasilania objawów zespołu uwalniania cytokin i ich stosowanie nie jest zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji produktu Kymriah® lub do czasu ustąpienia zespołu uwalniania cytokin.

Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Kymriah® mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe lub może wystąpić nawrót choroby nowotworowej. Pacjenci powinni być do końca życia monitorowani pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z wytwórcą leku, aby uzyskać instrukcje dotyczące pobrania od pacjenta próbek do badań.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów z całkowitą remisją po infuzji produktu Kymriah® może wystąpić hipogammaglobulinemia i agammaglobulinemia. Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Kymriah®. U pacjentów z małym stężeniem immunoglobulin, należy zastosować środki wyprzedzające, takie jak środki ostrożności dotyczące zakażeń, profilaktyka antybiotykowa i leczenie substytucyjne immunoglobulinami, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych postępowania.

Żywe szczepionki

Bezpieczeństwo i immunizacji szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie lub po leczeniu produktem Kymriah® nie było badane. Nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami wirusowymi przez co najmniej 6 tygodni poprzedzających rozpoczęcie chemioterapii limfodeplecyjnej, podczas leczenia produktem Kymriah® i do czasu regeneracji immunologicznej po leczeniu produktem Kymriah®.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Sporadycznie obserwowano TLS, którego nasilenie może być ciężkie. Aby zminimalizować ryzyko TLS pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą liczbą komórek nowotworowych powinni otrzymać allopurynol lub alternatywną profilaktykę przed infuzją produktu leczniczego Kymriah®. Należy monitorować

pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS i wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Jednocześnie występująca choroba

Pacjenci z czynnym zaburzeniem OUN w wywiadzie lub nieodpowiednią czynnością nerek, wątroby lub serca w wywiadzie byli wykluczeni z badań klinicznych. Ci pacjenci są prawdopodobnie bardziej podatni na następstwa opisanych niżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.

Wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Kymriah® w ciągu 4 miesięcy od przyjęcia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant*, SCT) z uwagi na potencjalne ryzyko nasilenia GVHD przez produkt leczniczy Kymriah®. Leukaferezę w celu wytworzenia produktu leczniczego Kymriah® należy wykonać co najmniej 12 tygodni po allogenicznym SCT.

Reaktywacja HBV

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja HBV, w niektórych przypadkach powodująca piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.

Obecnie brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu Kymriah® z materiału pobranego od pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność HBV, HCV i HIV.

Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Wcześniejsze leczenie lekami anty-CD19

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah® u pacjentów wcześniej narażonych na terapię skierowaną przeciwko CD19 jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kymriah®, jeśli u pacjenta doszło do nawrotu białaczki CD19-ujemnej po wcześniejszej terapii anty-CD19.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Ze względu na ograniczony, krótki czas trwania identycznej informacji genetycznej pomiędzy wektorem lentiwirusowym użytym do wytworzenia produktu leczniczego Kymriah® a HIV, niektóre testy oparte na wykrywaniu kwasów nukleinowych (ang. *nucleic acid tests*, NAT) HIV dostępne w obrocie mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Zawartość sodu i potasu

Ten produkt leczniczy zawiera od 24,3 do 121,5 mg sodu na dawkę, co odpowiada od 1 do 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Zawartość dekstranu 40 i dimetylosulfotlenku (DMSO)

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg dekstranu 40 i 82,5 mg dimetylosulfotlenku (DMSO) na ml. Wiadomo, że każda z tych substancji pomocniczych może spowodować reakcję anafilaktyczną po podaniu pozajelitowym. Pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na dekstran i DMSO powinni być bardzo dokładnie obserwowani w pierwszych minutach i infuzji.

8.3.3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z tisagenlecleucel. Jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że hamują działanie limfocytów T nie było formalnie badane. Podawanie steroidów w małych dawkach zgodnie z algorytmem postępowania w zespolone uwalniania cytokin nie wpływa na rozprzestrzenianie i utrzymywanie się limfocytów T z obecnością receptora CAR. Jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że stymulują czynność limfocytów T nie było badane, a wpływ tych leków jest nieznany.

Żywe szczepionki

Bezpieczeństwo i immunizacji szczepionkami zawierającymi żywe wirusy podczas lub po leczeniu produktem Kymriah® nie było badane. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 6 tygodni poprzedzających początek chemioterapii limfodeplecyjnej, podczas leczenia produktem Kymriah® i do czasu regeneracji układu immunologicznego po leczeniu produktem Kymriah®.

8.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO UMC, MHPRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [60, 62] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) [64], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [63], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [65], *WHO Uppsala Monitoring Center* [67] oraz *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* [66]; w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych związanych z terapią.

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (tisagenlecleucel) (data wyszukiwania 30 marca 2020 r).

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji (bez podziału na wskazania) zidentyfikowano natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, (30 marca 2020 r) stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania Kymriah®

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	241
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	418
Zaburzenia układu nerwowego	249
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	33
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	94
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	24
Zaburzenie psychiczne	75
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	39

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	133
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	306
Zaburzenia układu immunologicznego	433
Choroby oczu	27
Problemy z produktem	35
Zaburzenia w obrębie serca	87
Zakażenia i zarażenia	185
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia w obrębie dróg żółciowych	27
Zaburzenia naczyniowe	156
Zaburzenia ucha i błędnika	6
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	67
Procedury chirurgiczne i medyczne	1
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Zaburzenia nerek i układu moczowego	48
Zaburzenie wrodzone, rodzinne i genetyczne	2

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków zidentyfikowano dokument stanowiący listę produktów leczniczych objętych dodatkowym monitoringiem. Na ww. liście znajduje się tisagenlecleucel, stanowiący substancję aktywną nowego produktu, leku biologicznego (Kymriah®), który w zgodzie z przepisami prawnymi, podlega procedurze PASS (ang. *post-authorisation safety study*). Procedura ta definiowana jest w art. 1 ust. 15 dyrektywy 2001/83 / WE, i polega na zidentyfikowaniu, scharakteryzowaniu lub określeniu zagrożenia związanego ze stosowaniem leków lub potwierdzeniu aktualnego profilu bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów leczniczych [69].

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [70]. Informacje dotyczące potencjalnych zagrożeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Kymriah®

Ryzyko	Dostępne dane
Zidentyfikowane ryzyko	<p>Zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. <i>cytokine release syndrome</i>):</p> <p>U większości pacjentów z nawrotową/oporną postacią B-ALL (dzieci o młodzi dorośli), u których CRS wystąpił, notowany był w ciągu 1-10 dni (mediana: 3 dni) po infuzji tisagenlecleucelu. Mediana czasu trwania CRS wynosiła w tej grupie pacjentów 8 dni.</p>

Ryzyko	Dostępne dane
	<p>Objawy CRS mogą obejmować: wysoką gorączkę, dreszcze, bóle mięśni, bóle stawów, nudności, wymioty, biegunkę, obfite pocenie się, wysypkę, anoreksję, zmęczenie, bóle głowy, niedociśnienie, encefalopatię, duszność, przyspieszony oddech i niedotlenienie. Inne zdarzenia niepożądane obejmują: przemijającą niewydolność serca i arytmie, niewydolność nerek, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i podwyższony poziom bilirubiny. W niektórych przypadkach notowano również rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, z niskim poziomem fibrynogenu lub zespół przecieku kapilarnego. Wystąpienie hemofagocytamej limfohistiocytozy (HLH) i zespołu aktywacji makrofagów (MAS) w kontekście leczenia tisagenlecleucelem i innych terapii z użyciem komórek CAR-T uważane jest za przejaw ciężkiego zespołu uwalniania cytokin.</p> <p>Czynniki ryzyka: wysokie obciążenie nowotworem przed infuzją, niekontrolowane lub przyspieszenie obciążenie nowotworem po chemioterapii limfodeplecyjnej, aktywne infekcje i wczesne wystąpienie gorączki lub CRS po wlewie tisagenlecleuceleu.</p> <p>Infekcje:</p> <p>U pacjentów, u których stosowano tisagenlecleucel obserwowano wystąpienie poważnych infekcji, część z nich zagrażała życiu.</p> <p>Czynniki ryzyka: większe nasilenie choroby podstawowej oraz dłuższa, bardziej intensywna immunosupresja po poprzedniej chemioterapii, napromienianiu i/lub infuzji tisagenlecleucelem mogą zwiększać ryzyko wystąpienia, nasilenie oraz ciężkość infekcji.</p> <p>Poważne neurologiczne zdarzenia niepożądane:</p> <p>Wczesne zdarzenia neurologiczne, określane jako zespół encefalopatii powiązany z CAR-T (CRES) przejawia się w postaci toksycznej encefalopatii z szerokim zakresem zmienności objawów, takich jak afazja, splątanie, delirium, drżenie, sporadycznie napady padaczkowe i rzadko zagrażający życiu obrzęk mózgu. Manifestacja CRES jest dwufazowa, z pierwszą fazą notowaną jednocześnie z objawami zespołu uwalniania cytokin (CRS), zazwyczaj w ciągu pierwszych 5 dni po terapii CAR-T oraz fazą drugą po CRS. Występowanie opóźnionych zdarzeń neurologicznych w postaci epizodów dezorientacji w ciągu 3-4 tygodni po terapii CAR-T zgłaszano u około 10% pacjentów.</p> <p>Większość neurologicznych zdarzeń niepożądanych po infuzji tisagenlecleuceleu obserwowano w ciągu 8 tygodni (z czego zdecydowana większość miała charakter przemijający), niemniej jednak w późniejszym okresie również takie AEs były zgłaszane. Często raportowano występowanie encefalopatii, stanu splątania i delirium, rzadziej natomiast afazję, zaburzenia mowy, drgawki. Niektóre zdarzenia niepożądane zalicza się do poważnych i mogących stanowić zagrożenie życia.</p> <p>Ocena związku przyczynowego neurologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych tisagenlecleucelem można być utrudniona ze względu na możliwą toksyczność dla OUN wynikającą z zastosowanej chemioterapii oraz obecnością chorób współistniejących (np. CRS, gorączka, infekcje).</p> <p>Czynniki ryzyka: nie są znane, ale mogą obejmować wcześniejszą chorobę/uszkodzenie OUN lub zajęcie OUN przez białaczkę. Ponadto wyższy stopień nasilenia CRS może predysponować do wystąpienia poważnych neurologicznych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Zespół rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome):</p> <p>Większość przypadków wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) miała 3. stopień nasilenia wg (CTCAE), jednak ryzyko wystąpienia określano jako umiarkowane lub niskie.</p> <p>Czynniki ryzyka: wszyscy pacjenci otrzymujący terapię z udziałem tisagenlecleuceleu narażeni są na wystąpienie TLS.</p>

Ryzyko	Dostępne dane
	<p><u>Przedłużona deplecja prawidłowych komórek B/ agammaglobulinemia:</u></p> <p>Przedłużona deplecja komórek B stanowi możliwą reakcję na komórkową terapię CAR-T, mogącą prowadzić do hipo- lub agammaglobulinemii, potencjalnie zwiększając liczbę pacjentów podatnych na infekcje oraz wystąpienie reaktywacji wirusów, takich jak wirusy opryszczki czy postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p> <p><u>Czynniki ryzyka:</u> aplazja komórek B</p> <p><u>Długotrwałe cytopenie utrzymujące się powyżej 28 dni:</u></p> <p>Cytopenie utrzymujące się powyżej 28 dni raportuje się powszechnie u pacjentów, u których zastosowano terapię tisagenlecleucelem. Długotrwała neutropenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia.</p> <p><u>Czynniki ryzyka:</u> zwiększone ryzyko wystąpienia długotrwałych cytopenii notowane jest u chorych poddanych wcześniej terapii przeciwnowotworowej (chemoterapia, radioterapia, chemoterapia limfodeplecyjna).</p>
Potencjalne ryzyko	<p>Wystąpienie niżej wymienionych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią CAR-T nie jest dobrze udokumentowane, a czynniki ryzyka w większości przypadków nie są zidentyfikowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obrzęk mózgu Generowanie replikacji właściwego lentiwirusa Wtórne nowotwory złośliwe (w tym oligo/monoklonalność miejsca insercji wektora) Wystąpienie nowego lub zaostrzenie istniejącego zaburzenia autoimmunologicznego Zaburzenia hematologiczne (w tym niedokrwistość aplastyczna i niewydolność szpiku kostnego) Pogłębienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi Przenoszenie czynników zakaźnych Zmniejszenie żywotności komórek spowodowane niewłaściwą obsługą urządzenia
Brakujące dane	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie u kobiet w ciąży i podczas laktacji Użycie u pacjentów z HBV/HCV/HIV Stosowanie u pacjentów z aktywną postacią zakażenia OUN przez nowotwór Bezpieczeństwo leczenia długoterminowego Immunogenność

Zalecenia, jak podaje dokument Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah®, dotyczące postępowania terapeutycznego w czasie terapii CAR-T z udziałem tisagenlecleucelu, opierają się na ChPL omawianej i interwencji. W celu mini malizacji ryzyka wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych konieczne jest przestrzeganie zapisów ChPL, podobnie jak w przypadku odnotowania poszczególnych AEs.

9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań), jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tisagenlecleucelu z terapią ratunkową w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego;
- Brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji. Należy mieć na uwadze, iż stosunkowo niewielka liczebność pacjentów obejmująca wnioskowane wskazanie oraz względy natury etycznej znacznie utrudniają zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia tisagenlecleucel w stosunku do jakiegokolwiek komparatora, w tym terapii ratunkowej;
- W związku z brakiem badań porównawczych (randomizowanych lub nierandomizowanych) porównujących tisagenlecleucel z uwzględnioną terapią ratunkową we wnioskowanej populacji chorych, dane o skuteczności klinicznej oparto na porównaniu badań jednoramiennych (*JULIET*, *A2101J*) z wynikami z faz wydłużonych badania *CORAL*. Należy mieć jednak na uwadze przyczynę takiego stanu, a mianowicie ilość dostępnych oraz nieopublikowanych opracowań z zakresu oceny efektywności leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, a w szczególności w subpopulacji pacjentów opornych i/lub wielokrotnie nawracających, jako choroby rzadkiej, jest bardzo ograniczona;
- Jakościowe zestawienie wyników oraz poolowanie danych, przy użyciu metaanalizy proporcji mogą stanowić źródło błędów interpretacyjnych, których przyczyną może wynikać z różnic pomiędzy porównywanymi badaniami dla tisagenlecleucelu vs interwencja alternatywna (heterogeniczność kliniczna i metodologiczna włączonych badań: różne okresy obserwacji, charakterystyka włączonych pacjentów, schematy leczenia);
- Oparcie części analizy (m.in. wybrane parametry dotyczące skuteczności oraz część oceny profilu bezpieczeństwa dla badania *JULIET*) [REDACTED]
- Brak pełnej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania interwencji alternatywnej w analizowanej populacji pacjentów we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach uniemożliwia wiarygodne porównanie ocenianej interwencji z terapią ratunkową, w tym zakresie;
- Brak możliwości analizy porównawczej dla Kymriah vs komparator ze względu na brak danych z zakresu oceny kilku punktów końcowych w ramieniu terapii ratunkowej: EFS, PFS, DoR, jakość życia;
- Dane z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania *A2101J*, dotyczą całej populacji pacjentów włączonych do tej próby, którym podano oceniane leczenie, tj. chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym.

10. DYSKUSJA

10.1. Wyszukiwanie

Ze względu na specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (nawrotowy/oporny DLBCL) oraz ocenianej interwencji (tisagenlecleucel) stosowanej jako zaawansowana terapia genowa, opracowanie strategii wyszukiwania dowodów naukowych wymagało przyjęcia podejścia uwzględniającego ograniczoną, ze względu na innowacyjny charakter omawianej opcji terapeutycznej, zasobność dostępnych baz informacji medycznych w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących: jednostki chorobowej (w przypadku wyszukiwania dla ocenianej interwencji, natomiast strategia wyszukiwania dla komparatora obejmowała zawężenie do DLBCL) oraz rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Podczas tworzenia omawianej strategii identyfikacji doniesień naukowych nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych, badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz jednoramiennych badań klinicznych. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

Celem odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W ramach przeprowadzonego, na potrzeby niniejszej analizy, systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucel w porównaniu z terapią ratunkową w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Zidentyfikowane zostały natomiast dwa jednoramienne badania oceniające efektywność kliniczną Kymriah® (tisagenlecleucel) w analizowanej populacji pacjentów: *JULIET (C2201)* oraz *A2101J (University of Pennsylvania Study)*. Podstawowym źródłem danych z badania *JULIET* są: publikacja *Schuster 2018*, *Schuster 2018 poster* oraz abstrakty konferencyjne *Andreadis 2019*, *Schuster 2019_abstrakt1* i *Schuster 2019_abstrakt2*.

W przypadku dodatkowego badania *A2101J*, informacje na temat metodologii oraz wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii zaczerpnięto z publikacji *Schuster 2017*.

W związku z brakiem badań *head to head* dla porównania tisagenlecleucel vs interwencja alternatywna, przeprowadzone zostało dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla adekwatnego komparatora, którym jest terapia ratunkowa. Wynikiem takiego wyszukiwania była identyfikacja badania *CORAL* wraz z jego fazami wydłużonymi, które posłużyły za źródło danych na temat efektywności leczenia w terapii ratunkowej w dwóch podgrupach, tj. 75 pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT (*CORAL extension study 1*) (*van den Neste 2017*) i 203 pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do ASCT (*CORAL extension study 2*) (*van den Neste 2016*). Odnaleziono także retrospektywną analizę *SCHOLAR-1* (*Crump 2017*), zawierającą spoolowane dane z kilku źródeł (2 badania obserwacyjne, tj. MDACC (*MD Anderson Cancer Center*) i IA/MC (*Iowa/Mayo Clinic Lymphoma*

Specialized Program of Research Excellence) oraz 2 badania III fazy z randomizacją, tj. *Canadian Cancer Trials Group study LY.12* i *LYSARC (Lymphoma Academic Research Organization) – CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma)*), z których wyselekcjonowano dane pacjentów, celem przeprowadzenia oceny efektywności stosowania terapii ratunkowej. Finałnie opracowanie *SCHOLAR-1* zostało wykluczone z dalszych analiz z powodu klinicznie istotnych parametrów w obrębie charakterystyki populacji, różniących porównywane dane *JULIET* vs *SCHOLAR-1*, stanowiące o heterogeniczności obu populacji.

Populacje pacjentów zakwalifikowanych do ww. prób (dla tisagenlecleucelu) w dużej mierze zgodne są z kryteriami włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego. W badaniach dla interwencji alternatywnej włączono także pacjentów z oporną/nawrotową postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Nie odnaleziono badań porównawczych z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla porównania tisagenlecleucelu z terapią ratunkową w analizowanej populacji pacjentów. Zidentyfikowano natomiast nieporównawcze doniesienia dotyczące praktycznego stosowania zaawansowanej terapii genowej w postaci tisagenlecleucelu, stanowiącą interwencję ocenianą w wyodrębnionej populacji pacjentów z oporną/nawrotową postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B: *Riedell 2019/Riedell 2020, Pennisi 2020, Pasquini 2019, Jaglowski 2019* oraz *Chong 2019*.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowanie możliwych zdarzeń/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Nie zidentyfikowano badań, które nie spełniałyby predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, a w których oceniano by profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

10.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Kymriah® właściwym komparatorem w terapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego jest terapia ratunkowa.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie ww. opcji terapeutycznej, jako komparatora, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [14].

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, którzy objęci byli wcześniej przynajmniej dwoma liniami leczenia systemowego, a których zakwalifikowano do terapii z udziałem tisagenlecleucelu lub terapii ratunkowej.

Zgodnie z zapisami ChPL wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Kymriah® jest leczenie [15]:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Populacja docelowa, tj. określona kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, obejmuje drugą część wskazania. W APD przedstawione zostały szczegółowe kryteria programu lekowego.

Poniżej przeanalizowano natomiast zgodność głównych kryteriów rejestracyjnych i refundacyjnych z populacją uwzględnioną w badaniach dotyczących oceny tisagenlecleucelu, włączonych do niniejszego przeglądu (*JULIET*, *A2101J*):

- Wiek: mediana 56 lat (zakres 22-76) w badaniu *JULIET*; mediana 58 lat (zakres 25-77) w próbie *A2101J*;
- Pierwotna oporność: 54% pts (*JULIET*), 86% (*A2101J*);
- Nawrót choroby: 46% (*JULIET*), 14% (*A2101J*); liczba wcześniejszych terapii: mediana 3 (zakres 1-6) w badaniu *JULIET*, mediana 3 (zakres 1-8) w próbie *A2101J*;
- Wcześniejszy przeszczep ASCT: 49% (*JULIET*), 50% pacjentów (*A2101J*).

Mając na uwadze, iż w ramach niniejszego problemu decyzyjnego omawiany jest DLBCL w postaci opornej/nawrotowej, liczebność populacji w uwzględnionych próbach jest duża, w szczególności głównej próbie w ramieniu tisagenlecleucelu. W kluczowym badaniu *JULIET* wynosiła bowiem 165 pts, z czego aktualnie dostępne są dane dla 115 pacjentów poddanych infuzji tisagenlecleucel. W próbie *A2101J* liczba pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu wyniosła 23, a 14 z nich przyjęło leczenie. W badaniach, w których oceniano efektywność terapii ratunkowej w analizowanej populacji liczebność wynosiła 75 pacjentów w *CORAL-extension study 1*, 203 w *CORAL-extension study 2*.

Reasumując, populacja pacjentów zakwalifikowanych we włączonych do niniejszego raportu badaniach jest zbliżona z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do odnalezionych badań były jasno sprecyzowane.

Populacje oceniane w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiadają zatem populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Kymriah®, a ich reprezentatywność należy ocenić wysoko, szczególnie mając na uwadze, iż omawiany problem zdrowotny to choroba rzadka.

Analizowane badania kliniczne charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji. Mediana czasu obserwacji w kluczowej próbie *JULIET* włączonej do analizy głównej niniejszego opracowania wynosiła 19,3 miesiący (max. 29 miesięcy; dane odcięte w maju 2018r.) a w badaniu dodatkowym *A2101J* 28,6 miesiący (maksimum 37,9 miesiący). W badaniach oceniających efektywność terapii ratunkowej mediana okresu obserwacji mieściła się w przedziale 30-33 miesiące. Określony w ten sposób *follow-up* uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanych interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski z niego wyciągnięte odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne dowody naukowe. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące efekty zdrowotne:

- 1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:
 - Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
 - Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*);
 - Przeżycie wolne do progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
 - Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. *overall response rate*), całkowita remisja/całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete remission/complete reponse*), odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*), choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*), progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*);
 - Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. *time to response*);
 - Czas trwania remisji (DoR, ang. *duration of remission*);
 - Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy *Short-Form 36 (SF-36)* oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)*.
- 2) W analizie profilu bezpieczeństwa:
 - Zgony;
 - Toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI), poszczególne AEs;
 - Utrata pacjentów z badania/z leczenia.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż wyniki badań przeprowadzonych na wnioskowanej grupie chorych cechują się wysoką reprezentatywnością i mają duże odniesienie do populacji docelowej.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne a zarazem w pełni obiektywne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) jako zaawansowanej terapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) kluczową próbę kliniczną włączoną do analizy głównej, tj. *JULIET*, zakwalifikowano jako badanie o podtypie IID, co oznacza, iż stanowiła ona poprawnie zaprojektowaną jednoramienną próbę kliniczną. Doniesienie naukowe określone akronimem *A2101J* było badaniem jednoramiennym typu *case-series* (typ IVA). Badanie *JULIET* jest próbą wieloosrodkową, fazy II.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Eksperyment *A2101J* przeprowadzony w jednym ośrodku, był badaniem fazy IIa. Oba analizowane doniesienia naukowe były próbami otwartymi (typu *open-label*).

Badanie *CORAL* jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy III bez zaślepienia (typu *open-label*), które klasyfikowane jest wg wytycznych AOTMIT jako typ IIA, przy czym w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane pochodzące z faz wydłużonych tej próby klinicznej.

Jakość badań jednoramiennych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez NICE.

Wiarygodność kluczowego badania *JULIET* określono wg tej skali jako wysoką, tj. był to, jak wspomniano powyżej eksperyment wieloośrodkowy, z jasno określonym celem (hipotezą badawczą), kryteriami włączenia/wykluczenia oraz definicjami punktów końcowych. Wyniki badań zostały również przedstawione w sposób precyzyjny.

Badanie *A2101J* uznano za próbę o średniej wiarygodności, m.in. ze względu na brak informacji czy pacjenci byli włączeni w sposób konsekwentny. Dodatkowo badanie *A2101J*, jak wspomniano wyżej stanowiło eksperyment jednoośrodkowy, co również może wpływać na obniżenie wiarygodności takiej próby.

Ocena badania *CORAL* przeprowadzona przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, wykazała, iż jest to próba kliniczna średniej wiarygodności (umiarkowane ryzyko błędu systematycznego). Obniżenie wiarygodności omawianego eksperymentu wynika z faktu, iż była to próba niezaślepienia, ponadto możliwym źródłem potencjalnych błędów w interpretacji jest wybiórcze raportowanie wyników badania.

Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, w tym prób klinicznych najwyższej wiarygodności, tj. z randomizacją i zaślepieniem, niewątpliwie przyczynia się do obniżenia wartości dowodowej niniejszej analizy. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze, iż **omawiana technologia jest terapią genową stosowaną w chorobie rzadkiej, a przeprowadzenie dużych badań plasujących się na wysokiej pozycji w klasyfikacji wagi doniesień naukowych nastrocza dużych trudności i niejednokrotnie dotyka również problemów natury etycznej (kwalifikacja pacjentów do nowej, skutecznej terapii vs leczenie metodami stanowiącymi standardową praktykę kliniczną).**

Reasumując, rozważając dostępne dowody kliniczne w zakresie omawianego problemu zdrowotnego, **przeprowadzanie badania randomizowanego z grupą kontrolną (częstokroć dobrze poznaną, która cechuje się niesatysfakcjonującą efektywnością terapeutyczną) byłoby nieetyczne, w szczególności w populacji pacjentów, którzy przeżyli już wiele linii leczenia.**

Słusznym argumentem o braku zasadności przeprowadzenia randomizowanych badań III fazy jest także potwierdzona w oparciu o wcześniejsze badania jednoramiennie skuteczność analizowanej technologii.

Ponadto, **wybór projektu badań jednoramiennych, które stanowią, jak wykazano powyżej, podstawę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii, jest zatem właściwy i poparty brakiem skutecznych standardowych metod leczenia w omawianym zakresie, w połączeniu z wysokimi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi docelowej populacji pacjentów.**

10.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego opracowania, tj. takich, które porównują skuteczność i bezpieczeństwo *tisagenlecleucel* w terapii zaawansowanej względem interwencji alternatywnej (terapia ratunkowa) stosowanych w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, a które zawierałyby najnowsze wyniki badań z zakresu omawianego problemu decyzyjnego, tj. opublikowanych w latach 2017-2019.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

[REDACTED]. Analizie poddano dane zebrane z poziomu pacjenta zaczerpnięte z dostępnego, dla wnioskowanej populacji, badania klinicznego dla ocenianej interwencji, tj. *JULIET (C2201)* oraz badań dla komparatora w postaci dwóch faz wydłużonych *CORAL (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)*.

Wszystkie badania, które zawiera ww. przegląd systematyczny, a które spójne są z analizowanym problemem decyzyjnym zostały włączone, a ich wyniki zinterpretowane w ramach niniejszego opracowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

II. WNIOSKI

11.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożyłnej infuzji, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah®, tisagenlecleucel jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Wni oskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Kymriah® jest zgodne względem wskazania rejestracyjnego przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah® i obejmuje, jak wspomniano powyżej pacjentów z DLBCL [15].

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono 2 jednoramienne badania kliniczne oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (tisagenlecleucel) we wni oskowanej populacji pacjentów, tj. próby JULIET (Schuster 2018) i A2101J (Schuster 2017).

Nie zidentyfikowano natomiast badań porównawczych (z i bez randomizacji) bezpośrednio analizujących efektywność produktu leczniczego Kymriah® w zestawieniu z interwencjami alternatywnymi w tym, z adekwatnym komparatorem, tj. terapią ratunkową. W związku z powyższym zaistniała konieczność przeprowadzenia dodatkowego wyszukiwania dla komparatora.

W ramach systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych dla terapii ratunkowej w analizowanej populacji pacjentów odnaleziono: badanie CORAL wraz z jego fazami wydłużonymi, które stanowiły kluczowe źródło na temat efektywności komparatora w analizowanej populacji pacjentów.

Mediana czasu obserwacji w badaniu rejestracyjnym JULIET włączonym do analizy głównej niniejszego opracowania wynosiła 19,3 miesiący, a w próbie A2101J 28,6 miesiący. W badaniach oceniających efektywność leczenia terapii ratunkowej mediana okresu obserwacji mieściła się w zakresie 30-33 miesiący.

Liczebność populacji, włączonej do prób klinicznych dla tisagenlecleucelu wynosiła 165 pts w badaniu JULIET (115 poddano leczeniu) oraz 23 pts w badaniu A2101J (14 pacjentom podano leczenie tisagenlecleucel em). Natomiast w badaniach dla interwencji alternatywnej: 75 i 203 pacjentów w dwóch fazach wydłużonych badania CORAL.

Większość najbardziej aktualnych danych dla badań oceniających efektywność tisagenlecleucelu (największa liczba pacjentów, dla których wyniki raportowano) ujęta została na posterze Schuster 2018_poster oraz w abstraktach konferencyjnych Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2 i Andreadis 2019 (dane dla N=115) oraz pełnotekstowej publikacji Schuster 2018 (N=111).

i takie dane również zostały wykorzystane w ramach niniejszej analizy. Charakterystykę oraz wyniki dotyczące badania A2101J oparto o informacje zamieszczone w publikacji Schuster 2017.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

W ramach niniejszej analizy wnioskowanie oparto o wyniki następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne do progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), całkowita remisja/całkowita odpowiedź na leczenie (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (SD), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania remisji (DoR) oraz jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy SF-36 oraz FACT-Lym. Ocenę profilu bezpieczeństwa terapii przeprowadzono mając na uwadze wyniki dotyczące następujących parametrów: zgony, toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI), poszczególne AEs oraz utrata pacjentów z badania, bądź w przypadku braku takich danych także utrata z leczenia.

Analiza dostępnych danych na temat skuteczności tisagenlecleucelu oraz terapii ratunkowej w populacji obejmującej dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, wykazała na podstawie jakościowego zestawienia wyników (i związanymi z tym ograniczeniami natury metodologicznej), iż leczenie z udziałem ocenianej interwencji (produkt leczniczy Kymriah®) prowadzi do znaczącego wydłużenia przeżycia tej grupy pacjentów. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, w badaniach oceniających efektywność tisagenlecleucelu, w kluczowym badaniu *JULIET* wynosiło po 3 miesiącach 82,3%, po pół roku 62,1%. Po 9, 12 i 18 miesiącach utrzymywało się na wysokim poziomie wynosząc odpowiednio 54,5%, 48% i 43%. Mediana przeżycia całkowitego dla ocenianej populacji pacjentów wyniosła 11,1 miesiący (dane dla 115 pacjentów). W dodatkowym badaniu *A2101J* zamieszczono jedynie informację o medianie OS o wartości 22,2 miesiące. W tej próbie nie oszacowano prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego po 3, 6, 9 i 12 miesiącach.

Zgodnie z danymi z badań analizujących przeżycie w populacji pacjentów stosujących terapię ratunkową, prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS wyniosło: 30,4% (spoolowane dane z *CORAL extension study 1* i *CORAL extension study 2*). W przypadku interwencji alternatywnej oceniono również 2-letnie OS, które wyniosło 15,7% (*CORAL extension study 2*). Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów objętych terapią ratunkową wyniosła 5,8 miesiący (spoolowane dane z *CORAL extension studies*).

Podsumowując, wyniki z zakresu analizy przeżycia wykazały, iż OS dla wszystkich pacjentów poddanych infuzji tisagenlecleucelem było znacząco lepsze w porównaniu z analogicznymi rezultatami uzyskanymi w historycznych grupach kontrolnych, zaczerpniętych z badania *CORAL* (fazy wydłużone: *van den Neste 2017* i *van den Neste 2016*).

W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego EFS.

Odsutek odpowiedzi na leczenie ogółem dla okresu obserwacji ≥ 3 miesiące wynosił w kluczowym badaniu *JULIET* 54% (kohorta główna, USA, Kanada, N=99) oraz 52,2% jak wskazują najnowsze dane dla 115 pacjentów. Całkowitą odpowiedź na leczenie zanotowano w tym samym *follow-up* u ~40% pacjentów, którzy otrzymali leczenie tisagenlecleucelem (w grupie 115 pacjentów 38,5%). PR raportowano u ~12% badanych (lub 14% dla N=115). Wśród 35 pacjentów, u których w 3 pierwszych miesiącach obserwacji uzyskano remisję choroby, prawdopodobieństwo utrzymywania się remisji w 12 miesiącu wyniosło 81% (95% CI: 63; 91) [Schuster 2018]. W dodatkowym badaniu *A2101J* wskazano, iż w ocenianej grupie pacjentów z rr DLBCL, całkowity odsutek

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

odpowiedzi na leczenie ogółem po 3 miesiącu wynosił 50%, a odpowiedź całkowitą po 6 miesiącach od infuzji uzyskano u 43% chorych.

Agregacja danych dotyczących odsetka odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wśród pacjentów leczonych terapią ratunkową w ramach badań *CORAL-extension 1* i *CORAL-extension 2* skutkuje uzyskaniem wyniku na poziomie 40%. W efekcie poolowania danych (z faz wydłużonych próby *CORAL*) dla punktu końcowego całkowita odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź częściowa uzyskano odpowiednio 28,4% (CR/CRu) oraz 11,9% (PR).

Zestawienie wyników zaczerpniętych z badania *JULIET* i *A2101J* (dla tisagenlecleucelu) w porównaniu z danymi pochodzącymi z *CORAL-extension studies* wskazuje na znaczącą różnicę w odsetkach pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ogółem oraz całkowitą odpowiedź na leczenie, na korzyść ocenianej interwencji.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego TTR.

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) dla tisagenlecleucelu w badaniu rejestracyjnym *JULIET* nie została osiągnięta, natomiast odsetki pacjentów pozostających w remisji na koniec 3, 6, 9 i 12 miesięcy od infuzji. Wyniosły odpowiednio 80%, 68 (dla N=93)/66% (dla N=115), 68 i ~65%. Najnowsze dane dla 115 pacjentów wskazują, iż wysokie prawdopodobieństwo braku nawrotu choroby utrzymuje się po 18 miesiącach od infuzji i wynosi 64%. W badaniu *A2101J* nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji wynoszącego 28,6 miesięcy. U 86% pacjentów (95% CI: 33; 98) z DLBCL, którzy uzyskali odpowiedź na zastosowane leczenie (ORR), utrzymywała się ona do końca okresu *follow-up*. W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego DoR.

W ramach badania *JULIET*, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,9 miesięcy, a w próbie *A2101J* 3,2 miesięcy. Prawdopodobieństwo PFS wyniosło w głównym badaniu 45% w 3 miesiącu, 37,5 w 6 m-cu, 36,4% w 9 m-cu oraz 33,7% w 12 miesiącu od infuzji. W badaniach oceniających efektywność terapii ratunkowej nie analizowano wyników dla punktu końcowego PFS.

Ocenę wpływu badanych terapii na jakość życia przeprowadzono jedynie w ramach rejestracyjnego badania *JULIET*. Pacjenci objęci leczeniem tisagenlecleucelem doświadczyli istotnej klinicznie poprawy jakości życia (QoL), określonej jako *minimal clinically important difference* (MCID) względem wartości wyjściowych w przypadku kilku komponentów kwestionariusza FACT-Lym (FACT-Lym subscale, FACT-Lym Trial Outcome Index, FACT-Lym total, FACT-G total), już w 3 miesiącu po infuzji i ta poprawa utrzymywała się przez 18 miesięcy po infuzji. Podobną tendencję zaobserwowano w przypadku kilku komponentów SF-36, a mianowicie: ogólny stan zdrowia, sprawność fizyczna, ograniczenia fizyczne, funkcjonowanie społeczne, żywotność. Znaczenie kliniczne miała również poprawa punktacji uzyskanej w 6 i 12 m-cu dla komponenty „ograniczenia emocjonalne”, komponent fizyczny ogółem w 3 miesiącu oraz komponent psychiczny w 12 miesiącu obserwacji. W wydłużonych fazach badania *CORAL* nie oceniano jakości życia w analizowanej populacji pacjentów.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Analiza punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa zastosowanego leczenia wykazała natomiast, iż terapia oparta o tisagenlecleucel jest umiarkowanie bezpieczna, a pozytywne efekty jej podawania we wnioskowanej populacji pacjentów zdecydowanie przewyższają ryzyko związane z potencjalną toksycznością technologii.

W badaniu *JULIET*, odnotowano 53 zgony w analizowanym okresie obserwacji.

W ciągu 30 dni od infuzji odnotowano 3 przypadki zgonów, wszystkie spowodowane były progresją choroby. Żaden ze zgonów w trakcie trwania badania nie był, wg badaczy wynikiem zastosowanego leczenia w postaci tisagenlecleucelu. W badaniu *A2101J* (*Schuster 2017*) jedyną informacją o zgonach pacjentów, była zapis o tym, iż u żadnego z badanych pacjentów, zespół uwalniania cytokin nie stanowił przyczyny zgonu.

Wszyscy pacjenci objęci leczeniem tisagenlecleucelem w ramach badania *JULIET* doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. W okresie od 8 tyg. do 1 roku po infuzji zdarzenia niepożądane (AEs) raportowano u ~72% chorych. W trakcie pierwszych 8 tyg. od podania leczenia u 86% pacjentów za notowano zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu. Po tym okresie tego typu AEs występowały rzadziej niż u co trzeciego pacjenta. Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia raportowano u 85% pacjentów do 8 tyg. po infuzji oraz u 49% w okresie od 8 tyg. do roku po podaniu leczenia. AEs w 3-4 stopniu nasilenia prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu wystąpiły u 63% pacjentów. Większość AE w stopniu 3 lub 4, których wystąpienie można prawdopodobnie wiązać z tisagenlecleucelem odnotowano w ciągu pierwszych 8 tyg. od infuzji (u 58%), w dalszym okresie obserwacji raportowano je znacznie rzadziej (22%).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *JULIET* były: zespół uwalniania cytokin (58%), anemia (48%), gorączka (35%), zmniejszenie liczby neutrofilów (34%), zmniejszenie liczby płytek krwi (33%), zmniejszenie liczby białych krwinek (33%), oraz biegunka (32%). Najczęściej notowanymi AEs w stopniu 3 były natomiast: anemia (37%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14%), hipofosfatemia (14%), zespół uwalniania cytokin (13,5%) oraz gorączka neutropeniczna (13%). Zdarzeniami niepożądanymi w 4 stopniu nasilenia, które występowały najczęściej były: zmniejszenie liczby neutrofilów (25%), zmniejszenie liczby płytek krwi (23%), zmniejszenie liczby białych krwinek (17%), neutropenia (14%) oraz małopłytkowość (9%). Zespół uwalniania cytokin w stopniu 4 nasilenia odnotowano u 8% pacjentów.

Najczęściej odnotowanymi AEs ogółem do 8 tyg. po infuzji były: zespół uwalniania cytokin (57%), cytopenie niewyleczone do 28 dnia (45%), infekcje (37%), oraz zdarzenia neurologiczne (20%) [*Schuster 2018*, poster]. W 3 stopniu nasilenia raportowano natomiast: infekcje i cytopenie niewyleczone do 28 dnia (po 17%), CRS (14%) i gorączka neutropeniczna (13%), a AEs w 4 stopniu nasilenia w trakcie pierwszych 8 tygodni po podaniu leczenia najczęściej występowały: cytopenie niewyleczone do 28 dnia (17%) i CRS (9%). Najczęściej notowanymi AEs ogółem oraz w stopniu 3 i 4 nasilenia, w okresie po 8 tyg. od infuzji były infekcje (odpowiednio: 39%, 14 i 4%).

Dane z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania *A2101J* (*Schuster 2017*), dotyczą całej populacji pacjentów włączonych do tej próby, którym podano oceniane leczenie, tj. chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym. Zespół uwalniania cytokin raportowano u 57% pacjentów włączonych do badania *A2101J*. Poważny CRS odnotowano u 5 pacjentów. Drugim co do częstości występowania AE o szczególnym znaczeniu była neurotoksyczność (39% pts, niespełnia ¼ z nich doświadczyła neurotoksyczności w ≥ 3 stopniu nasilenia).

Jednym z rozważanych parametrów bezpieczeństwa jest także utrata pacjentów z badania lub leczenia.

Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów, jeszcze przed podaniem leczenia tisagenlecleucelem były: niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019 (21,7% w badaniu *A2101J*), szybki postęp choroby (13% w *A2101J*) oraz zgony i decyzja lekarza (po 9,7% w badaniu *JULIET*).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

W wydłużonych fazach badania CORAL nie przeprowadzono oceny pełnego profilu bezpieczeństwa w analizowanej populacji pacjentów. W badaniach CORAL-extension 1 i 2 zamieszczono skrócone informacje dotyczące liczby pacjentów, dla których dane zostały uwzględnione w analizie (z 75 pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT, 75 poddano ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie, a 73 w ramach analizy przeżycia).

Porównanie profilu bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych, tj. technologii Kymriah oraz terapii ratunkowej z powodu bardzo ograniczonej ilości danych w tym zakresie, pochodzących z badań CORAL-extension studies 1 i 2, jest utrudnione. Należy jednak podkreślić, iż w próbach oceniających terapię ratunkową znacznie częściej raportowano wystąpienia zgonów, co widoczne jest w szczegółowej analizie przeżycia, przeprowadzonej w części dotyczącej skuteczności obu metod leczenia.

Podsumowując, stosowanie innowacyjnej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucelem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, cechuje się lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego o terapię ratunkową.

Analiza wykazała przewagę tisagenlecleucelu w kluczowych punktach końcowych z zakresu oceny skuteczności, takich jak: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie ogółem i całkowita odpowiedź na leczenie.

Należy również podkreślić, mimo braku danych porównawczych (brak wyników dla terapii ratunkowej), iż zaobserwowano pozytywny wpływ terapii z tisagenlecleucelem na: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od progresji choroby. Ponadto stosowanie Kymriah w analizowanej populacji pacjentów skraca czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zwiększa szansę na wydłużenie czasu trwania remisji oraz pozytywnie wpływa na parametry oceny jakości życia.

Terapia z udziałem tisagenlecleucelu jest umiarkowanie dobrze tolerowana a w czasie leczenia notowano niskie odsetki zgonów i przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Raportowanie zdarzeń niepożądanych (także o wysokim stopniu nasilenia) ma związek nie tylko z przyjętym leczeniem ale także ciężkim stanem klinicznym pacjentów, u których z powodu nawrotowej/opornej postaci DLBCL po co najmniej 2 liniach leczenia rokowanie jest złe.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż pacjenci z oporną/nawrotową postacią DLBCL narażeni są na istotne klinicznie pogorszenie jakości życia. Są to osoby zwykle po długim okresie leczenia, które przeszły wiele etapów leczenia, będąc wielokrotnie hospitalizowani. Dodatkowo łączy się to z współwystępowaniem chorób wywołanych terapią, ograniczonym fizycznym, emocjonalnym i psychosocjalnym funkcjonowaniem oraz obecnością długoterminowych klinicznych i psychosocjalnych następstw, włączając w to nowotwory drugorzędowe.

Obecnie pacjenci z oporną lub nawrotową postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego stanowią grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych zarówno w zakresie poprawy kluczowych efektów leczenia w postaci uzyskania długotrwałej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia przeżycia, jak i pod względem utrzymania jakości życia na oczekiwanym poziomie.

Zasadne jest zatem stwierdzenie, iż pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah®, w postaci udostępnienia tej opcji terapeutycznej w ramach wnioskowanego programu lekowego, przyczyni się do poprawy efektywności leczenia pacjentów (w postaci zwiększenia szans na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia życia), stanowiąc także szansę poprawy jakości ich życia, co przyniesie niewątpliwie dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, nawracającym lub opornym na leczenie.

11.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest tisagenlecleucel (produkt leczniczy terapii zaawansowanej Kymriah®), stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, potwierdziła, że tolerancja leczenia jest akceptowalna, a profil bezpieczeństwa dopuszczalny mając na uwadze stopień zaawansowania analizowanej jednostki chorobowej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah®, najczęściej odnotowywanymi (bardzo często ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi wg klasyfikacji MedDRA podczas terapii opartej o tisagenlecleucel są: infekcje (wirusowe, bakteryjne i grzybicze), zespół uwalniania cytokin i hipogammaglobulinemia jako zaburzenia pracy układu immunologicznego, zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci gorączki neutropenicznej, leukopenii, limfopenii, niedokrwistości i małopłytkowości, zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia), zaburzenia psychiczne (stan majaczeniowy, lęk, zaburzenia snu), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, encefalopatia), arytmia jako zaburzenie pracy serca, zaburzenia naczyniowe (hipotensja, nadciśnienie), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel, niedotlenienie narządów i tkanek, duszność), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha), wysypka jako zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból stawów), ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk, ból, dreszcze) oraz odchylenia w badaniach diagnostycznych (zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej).

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (tisagenlecleucel). Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji (bez podziału na wskazanie) zidentyfikowano natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków zidentyfikowano natomiast listę produktów poddanych dodatkowemu monitoringowi, na której znajduje się tisagenlecleucel, będący substancją aktywną nowego produktu, leku biologicznego (Kymriah®), który w zgodzie z przepisami prawnymi, podlega procedurze PASS, polegającej na zidentyfikowaniu, scharakteryzowaniu lub określeniu zagrożenia związanego ze stosowaniem leków lub potwierdzeniu aktualnego profilu bezpieczeństwa za rejestrowanych produktów leczniczych.

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah®, w ramach którego zamieszczono istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w czasie terapii CAR-T z udziałem tisagenlecleucelu, opierają się na ChPL omawianej interwencji. Celem minimalizacji ryzyka wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych konieczne jest przestrzeganie zapisów ChPL, podobnie jak w przypadku odnotowania poszczególnych AEs (w tym CSR).

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że tisagenlecleucel (Kymriah®) stosowany w leczeniu populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest tolerowane w sposób umiarkowany.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategie wyszukiwania – tisagenlecleucel

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"tisagenlecleucel"" [Supplementary Concept]"	62
2.	tisagenlecleucel	168
3.	"tisagenlecleucel-t"	2
4.	kymriah	185
5.	ctl019	207
6.	"ctl 019"	1
7.	cart19	32
8.	"cart 19"	12
9.	"cd19-targeted chimeric antigen receptor"	32
10.	"cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t"	0
11.	"cytotoxic t cell ctl019"	5
12.	"ctl019 car t cell therapy agent"	2
13.	"ctl019 car t cell"	0
14.	"chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19"	14
15.	'cd19car-cd3zeta-4-1bb-expressing allogeneic lymphocyte'	0
16.	"anti-cd19-car transduced t cell"	26
17.	"anti-cd19-car retroviral vector-transduced autologous t cell"	0
18.	"adoptive immunotherapy agent ctl019"	1
19.	"anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells"	27
20.	"murine anti-cd19"	201
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	515

Data wyszukiwania: 4.03.2020 r.

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"tisagenlecleucel-t"	8
2.	tisagenlecleucel	18
3.	kymriah	2
4.	ctl019	12
5.	"ctl 019"	1
6.	cart19	4
7.	"cart 19"	5
8.	"cd19-targeted chimeric antigen receptor"	5
9.	"cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t"	0
10.	"cytotoxic t cell ctl019"	0
11.	"ctl019 car t cell therapy agent"	0
12.	"ctl019 car t cell"	0
13.	"chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19"	0
14.	"cd19car-cd3zeta-4-1bb-expressing allogeneic t lymphocytes"	0
15.	"anti-cd19-car transduced t cell"	0
16.	"anti-cd19-car retroviral vector-transduced autologous t cell"	0
17.	"adoptive immunotherapy agent ctl019"	0
18.	"anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells"	1
19.	"murine anti-cd19"	0
20.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	31

Data wyszukiwania: 4.03.2020 r.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tisagenlecleucel-t'/exp	803
2.	tisagenlecleucel	846

Kymriah[®] (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	tisagenlecleucel-t	805
4.	kymriah	214
5.	ctl019	179
6.	'ctl 019'	62
7.	cart19	108
8.	'cart 19'	53
9.	'cd19-targeted chimeric antigen receptor'	87
10.	'cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t'	0
11.	'cytotoxic t cell ctl019'	0
12.	'ctl019 car t cell therapy agent'	0
13.	'ctl019 car t cell'	3
14.	'chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19'	4
15.	'cd19car-cd3zeta-4-1bb-expressing allogeneic t lymphocytes'	0
16.	'anti-cd19-car transduced t cell'	3
17.	'anti-cd19-car retroviral vector-transduced autologous t cell'	0
18.	'adoptive immunotherapy agent ctl019'	0
19.	'anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells'	58
20.	'murine anti-cd19'	5
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1046
22.	#21 AND embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	578

Data wyszukiwania: 4.03.2020 r.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu - *Kymriah*[®]

Lp.	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	tisagenlecleucel OR Kymriah clinicaltrials.gov	69

Lp.	Hasła kwerendy	Liczba wyników
2.	tisagenlecleucel OR Kymriah clinicaltrialregister.eu	10

Data ostatniego wyszukiwania: 2.03.2020 r.

12.2. Strategie wyszukiwania – interwencja alternatywna

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(R-ICE) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Ifosfamide"[Mesh]) OR Ifosfamide)) AND ("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND (((("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin)) OR ("Carboplatin"[Mesh]) OR Carboplatin))	91
2.	(R-DHAP) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Dexamethasone"[Mesh]) OR Dexamethasone)) AND ("Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine)) AND ("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin))	84
3.	(R-IVAC) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Ifosfamide"[Mesh]) OR Ifosfamide)) AND ("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND ("Mesna"[Mesh]) OR Mesna)) AND ("Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine))	11
4.	(R-hyperCVAD) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamide)) AND ("Vincristine"[Mesh]) OR Vincristine)) AND ("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin)) AND ("Dexamethasone"[Mesh]) OR Dexamethasone))	194
5.	(R-ESHAP) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND ("Methylprednisolone Acetate"[Mesh]) OR "Methylprednisolone Acetate")) AND ("Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine)) AND ("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin))	14
6.	(R-GDP) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("gemcitabine" [Supplementary Concept]) OR Gemcitabine)) AND ("Dexamethasone"[Mesh]) OR Dexamethasone)) AND ("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin))	22
7.	(R-IVE) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Ifosfamide"[Mesh]) OR Ifosfamide)) AND ("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND ("Epirubicin"[Mesh]) OR Epirubicin))	7
8.	(R-Gem-Ox) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("gemcitabine" [Supplementary Concept]) OR Gemcitabine)) AND ("Oxaliplatin"[Mesh]) OR Oxaliplatin))	21
9.	(R-CHOP) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamide)) AND ("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin)) AND ("Vincristine"[Mesh]) OR Vincristine)) AND ("Prednisone"[Mesh]) OR Prednisone))	3378
10.	(ESHAP) OR (((("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND ("Methylprednisolone Acetate"[Mesh]) OR "Methylprednisolone Acetate")) AND ("Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine)) AND ("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin))	146
11.	("pixantrone" [Supplementary Concept]) OR Pixantrone	103
12.	GMALL	65
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3872

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]) OR („Diffuse Large-Cell Lymphoma" OR DLBCL))))	26670
15.	#13 AND #14	2292
16.	((("Recurrence"[Mesh]) OR recurren*) OR refractor*) OR relaps*	890652
17.	#15 AND #16	625

Data wyszukiwania: 4.03.2020r.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(R-ICE) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Ifosfamide"[Mesh]) OR Ifosfamide)) AND ("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND (((("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin)) OR ("Carboplatin"[Mesh]) OR Carboplatin))	54
2.	(R-DHAP) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Dexamethasone"[Mesh]) OR Dexamethasone)) AND ("Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine)) AND ("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin))	77
3.	(R-IVAC) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Ifosfamide"[Mesh]) OR Ifosfamide)) AND ("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND ("Mesna"[Mesh]) OR Mesna)) AND ("Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine))	10
4.	(R-hyperCVAD) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamide)) AND ("Vincristine"[Mesh]) OR Vincristine)) AND ("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin)) AND ("Dexamethasone"[Mesh]) OR Dexamethasone))	50
5.	(R-ESHAP) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND (Methylprednisolone Acetate) AND ("Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine)) AND ("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin))	14
6.	(R-GDP) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND (Gemcitabine) AND ("Dexamethasone"[Mesh]) OR Dexamethasone)) AND ("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin))	24
7.	(R-IVE) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Ifosfamide"[Mesh]) OR Ifosfamide)) AND ("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND ("Epirubicin"[Mesh]) OR Epirubicin))	6
8.	(R-Gem-Ox) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND (Gemcitabine) AND (Oxaliplatin))	35
9.	(R-CHOP) OR (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab)) AND ("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamide)) AND ("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin)) AND ("Vincristine"[Mesh]) OR Vincristine)) AND ("Prednisone"[Mesh]) OR Prednisone))	962
10.	(ESHAP) OR (((("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND (Methylprednisolone Acetate) AND ("Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine)) AND ("Cisplatin"[Mesh]) OR Cisplatin))	51
11.	pixantrone	41
12.	GMALL	15
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1171

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]) OR („Diffuse Large B-Cell Lymphoma" OR DLBCL))))	1169
15.	#13 AND #14	545
16.	((("Recurrence"[Mesh]) OR recurren*) OR refractor*) OR relaps*	107645
17.	#15 AND #16	207

Data wyszukiwania: 4.03.2020r.

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	R-ICE OR (('rituximab'/exp OR rituximab) ('ifosfamide'/exp OR ifosfamide) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin OR 'carboplatin'/exp OR carboplatin) AND ('etoposide'/exp OR etoposide))	1593
2.	R-DHAP OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethason) AND ('cytarabine'/exp OR cytarabine) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin))	1355
3.	R-IVAC OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('ifosfamide'/exp OR ifosfamide) AND ('etoposide'/exp OR etoposide) AND ('mesna'/exp OR mesna) AND ('cytarabine'/exp OR cytarabine))	215
4.	R-hyperCVAD OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamide) AND ('vincristine'/exp OR vincristine) AND ('doxorubicin'/exp OR doxorubicin) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone))	3050
5.	R-ESHAP OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('etoposide'/exp OR etoposide) AND ('methylprednisolone acetate'/exp OR methylprednisolone acetate) AND ('cytarabine'/exp OR cytarabine) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin))	74
6.	R-GDP OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('gemcitabine'/exp OR gemcitabine) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin))	426
7.	R-IVE OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('ifosfamide'/exp OR ifosfamide) AND ('etoposide'/exp OR etoposide) AND ('epirubicin'/exp OR epirubicin))	250
8.	R-Gem-Ox OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('gemcitabine'/exp OR gemcitabine) AND ('oxaliplatin'/exp OR oxaliplatin))	560
9.	R-CHOP OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamide) AND ('doxorubicin'/exp OR doxorubicin) AND ('vincristine'/exp OR vincristine) AND ('prednisone'/exp OR prednisone))	13796
10.	ESHAP OR (('etoposide'/exp OR etoposide) AND ('methylprednisolone acetate'/exp OR methylprednisolone acetate) AND ('cytarabine'/exp OR cytarabine) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin))	402
11.	'pixantrone'/exp OR pixantrone	266
12.	GMALL	303
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	16643
14.	'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR 'diffuse large b cell lymphoma' OR dlbcl	29015
15.	#13 AND #14	6879

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
16.	'relapse'/exp OR 'recurrent disease'/exp OR relaps* OR recurren* OR refractor*	1365404
17.	#15 AND #16	2654
18.	#17 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)	1579
19.	#18 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	830

Data wyszukiwania: 4.03.2020r.

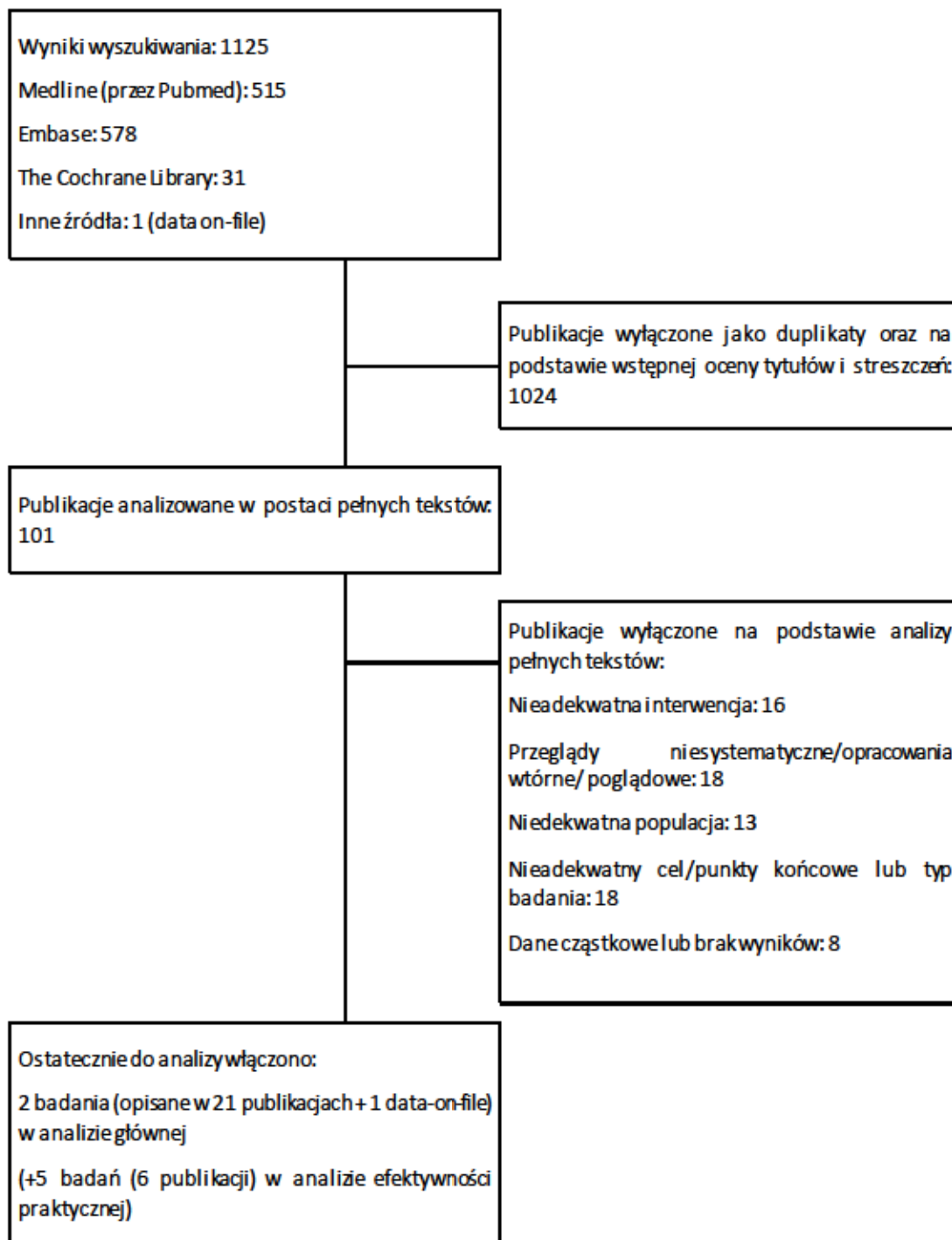
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialregister.eu – interwencja alternatywna

Lp.	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	(rituximab OR pixantrone OR ESHAP OR GMALL) AND Diffuse Large B Cell Lymphoma AND Filters: Adult, Older Adult, Completed studies	clinicaltrials.gov 190
2.	(rituximab OR pixantrone OR ESHAP OR GMALL) AND Diffuse Large B Cell Lymphoma AND Filters: Adults	clinicaltrialsregister.eu 155

Data ostatniego wyszukiwania: 6.04.2020r.

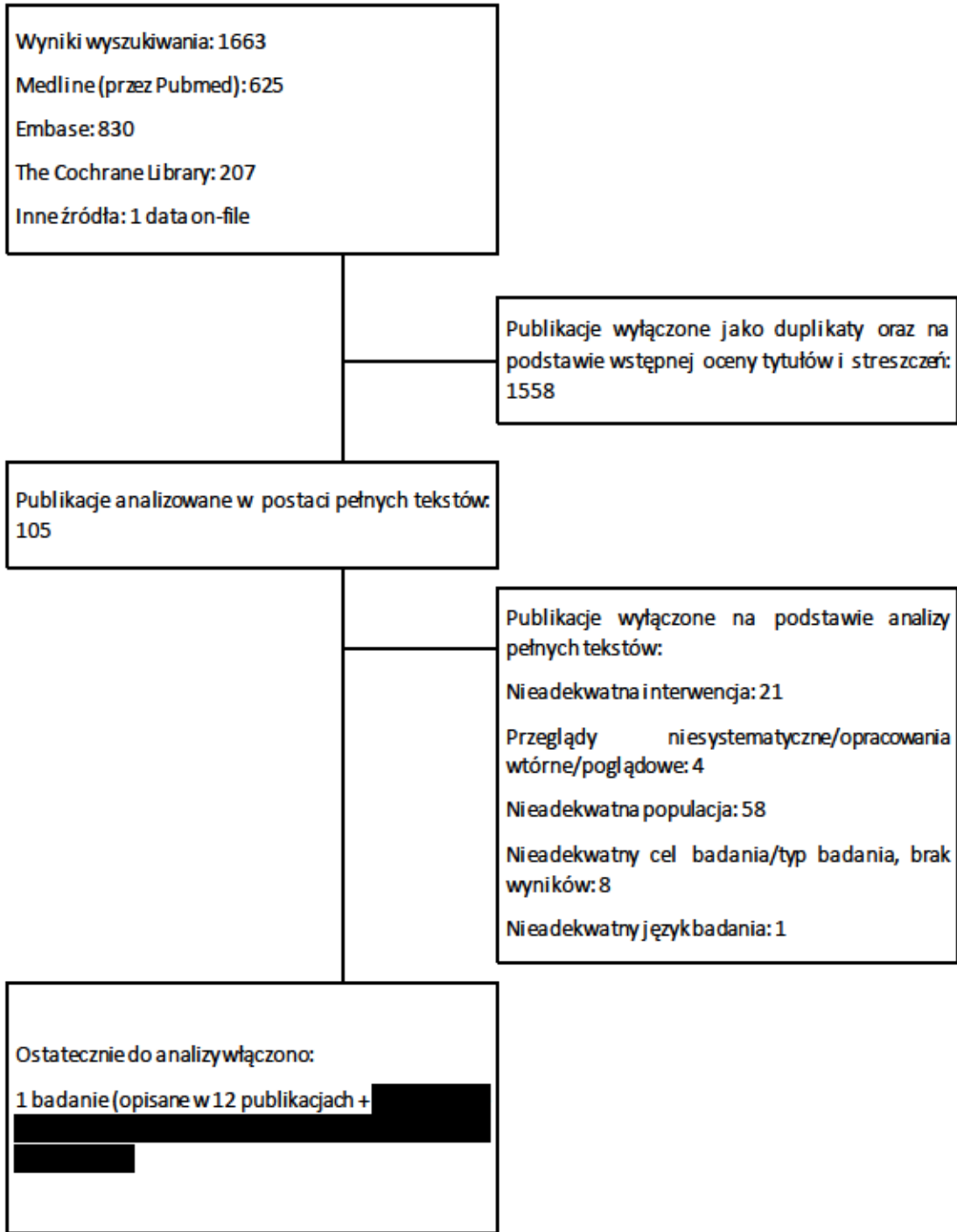
12.3. Diagram wyszukiwania publikacji - tisagenlecleucel

Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



12.4. Diagram wyszukiwania publikacji – interwencja alternatywna

Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



12.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (*critical appraisal*) – Kymriah®

Tabela 48. Charakterystyka badań włączonych – JULIET (C2201), A2101J (University of Pennsylvania Study)

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Charakterystyka badań		
Ocena wg AOTMIT	IID	IVA
Ocena wg NICE	Badanie wysokiej wiarygodności	Badanie średniej wiarygodności
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (27 ośrodków w 10 krajach) (Schuster 2018) (USA, Kanada, Australia, Japonia, Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Norwegia, Holandia) (Schuster 2018)	Jednoośrodkowe (USA)
Typ badania	Jednoraamiennne badanie kliniczne fazy II, w toku (Schuster 2018)	Jednoraamiennne badanie obserwacyjne fazy IIa, case-series
Randomizacja	Brak, badanie jednoramiennne (Schuster 2018)	Brak, badanie jednoramiennne
Zaślepienie	Brak, badanie otwarte („open-label”) (Schuster 2018)	Brak, badanie otwarte
Hipoteza badawcza	Badanie zostało zaprojektowane celem przeprowadzenia oceny efektywności leczenia z udzieleniem 100% dawki w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL (Schuster 2018)	Hipotezą badawczą było stwierdzenie, iż terapia z udzieleniem 100% dawki leku jest efektywna w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u pacjentów z zaawansowanymi chłoniakami niezłazycznymi z komórek B (w tym DLBCL).
Metodyka		

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
	<p>Hipotezą zerową w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego była: odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wyniesie $\leq 20\%$ (Schuster 2018)</p>	<p>Jest to badanie uzupełniające, którego głównym celem była ocena odsetka odpowiedzi ogółem (ORR) u pacjentów z NHL leczonym Kymriah w 3 -miesięcznym okresie obserwacji. Ponadto oceniono poddawano także inne efekty zdrowotne z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa omawianej terapii.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>Skuteczność: (Schuster 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) • Odpowiedź całkowita (CR) • Odpowiedź częściowa (PR) • Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) • Czas trwania odpowiedzi (DoR) <p>Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy Short-Form 36 (SF-36) oraz Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)</p> <p>Bezpieczeństwo: (Schuster 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) • Odpowiedź całkowita (CR) • Odpowiedź częściowa (PR) • Czas trwania odpowiedzi (DoR) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem poszczególne AEs, AEs w podziale na stopnie nasilenia • Ultra ta pacjentów z badania/z leczenia

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
	<p>a analizowanej terapii jest niezwykle rzadkim zjawiskiem w badaniach klinicznych, dodatkowo należy mieć na uwadze stopień zaawansowania terapii tisagenlecleucel i jej wysoką efektywność kliniczną, innymi słowami, działanie tej technologii w przeciwieństwie do wielu chemioterapii nie ma charakteru paliatywnego lecz ma na celu wyleczenie pacjenta, a brak infuzji oznacza brak możliwości wyleczenia.</p>	
Numer NCT	NCT02445248	NCT02030834
Źródła finansowania	Novartis	Novartis Pharmaceuticals, National Institutes of Health, Lymphoma Program at the Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania
Publikacje do badania	Schuster 2018, Schuster 2018_poster, Schuster 2018_abstrakt, Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2, Andreadis Borchmann 2018_abstrakt, Maziarz 2017_abstrakt, Maziarz 2020, [REDACTED]	Schuster 2017
Kryteria włączenia /wykluczenia		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18; • Pacjenci z histologicznie potwierdzoną nawrotową/oporną postacią DLBCL; • ≥ 2 wcześniejsze linie leczenia (w tym z udziałem rytuksymab i antracyklin); 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Pacjenci z chłoniakami CD19+ z komórek B (DLBCL, MCL – chłoniak z komórek płaszczki i FL – chłoniak grudkowy) bez możliwości skutecznego leczenia (takich jak autologiczny lub allogeniczny SCT), którzy leczeni dotępnymi metodami terapeutycznymi mają

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu autologicznego komórek macierzystych (ASCT) lub po niepowodzeniu takiego przeszczepu; • Choroba mierzalna definiowana jako zmiany w obrębie węzłów chłonnych większe niż 20 mm na osi długiej, niezależnie od długości krótkiej osi; lub zmiany pozawęzłowe z zmiany (poza węzłem chłonnym lub masą węzłową, ale włączając wątrobę i śledzionę) ≥ 10 mm w osi długiej i krótkiej; • DLBCL transformowany z chłoniaka grudkowego; • Chłoniak z komórek B wysokiego stopnia z rearanzacją genu MYC i BCL, BCL6 („double- lub triple hit”); • Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.; • Status sprawności ECOG 0 lub 1; • Pisemna zgoda na udział w badaniu; • Kreatynina w osoczu krwi $\leq 1,5$ x górnej granicy normy lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²; • ALT ≤ 5 x górnej granicy normy dla wieku; • Bilirubina $\leq 2,0$ mg/dl (lub w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta-Meulengracha $\leq 3,0$ x górna granica normy); • Minimalna objętość zapasowa płuc zdefiniowana jako ≤ 1 stopnia duszności i utlenianie na poziomie $> 91\%$; 	<ul style="list-style-type: none"> • Oczekiwana długość życia > 12 tyg.; • Poziom krea tyminy $< 1,6$ mg/dl; • ALT/AST < 3 x górny limit normy; • Bilirubina $< 2,0$ mg/dl (lub $< 3,0$ mg/dl w przypadku zespołu Gilberta); • Nawrót po przeszczepie autologicznym kwalifikuje pacjentów pomimo wcześniejszych zastosowanych terapii; • Pacjenci z nawrotem choroby po przeszczepie SCT allogenicznym (mieloablacyjnym lub niemieloablacyjnym) jeśli spełniają inne kryteria włączenia oraz ○ Odrzucenie przeszczepu (brak dowodów na obecność komórek dawcy w analizie STR w 2 przypadkach oddzielonych co najmniej 1 miesiącem) ○ Brak aktywnej choroby GVHD i brak wymagań do immunosu presji ○ ≥ 6 miesięcy od przeszczepu; • Choroba mierzalna wg kryteriów “Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma” (Cheson et al., J. Clin. Onc., 1999). Pacjenci w 	<p>złe rokowanie (przeżycie od kilku miesięcy do < 2 roku);</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
	<ul style="list-style-type: none"> • Stabiłność hemodynamiczna i frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 45\%$ potwierdzona przez echokardiogram lub MUGA (Multigated Radionuclide Angiography); • Adekwatne parametry krwi w szpiku kostnym bez transfuzji: <ul style="list-style-type: none"> • neutrofile $> 1000/\text{mm}^3$, limfocyty $\geq 300/\text{mm}^3$, płytki krwi $\geq 50000/\text{mm}^3$, hemoglobina $> 8,0 \text{ g/dl}$, całkowita liczba komórek CD3+ T $\geq 150/\text{mm}^3$; • Produkt aferazy niezmobilizowanych komórek przyjęty do produkcji; • Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni zakwalifikowani do udziału w badaniu powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w ciągu co najmniej 12 miesięcy po infuzji CTL-10; 	<p>fazie remisji całkowitej nie byli kwalifikowani do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Status sprawności ECOG 0 lub 1; • Pisemna zgoda na udział w badaniu; • Namnożenie komórek T zakończone powodzeniem; • Poniższe kryteria dotyczą DLBCL (do badania włączano także pacjentów z MCL oraz FL, dla których wydzielono także odrębne kryteria, które na potrzeby niniejszej analizy zostały pominięte): • Choroba resztkowa po pierwszej zastosowanej terapii brak kwalifikacji do autoSCT • Nawrotowa lub oporna na leczenie postać choroby po wcześniejszym przeszczeniu autoSCT • >1 CR z nawrotem lub opornością i niekwalifikujący się /nieodpowiedni do przeszczenia allogenicznego lub autologicznego • Pacjenci z chłoniakiem grudkowym lub CLL/SLL w historii choroby

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni wcześniejszą terapią anty-CD19/anty-CD3 lub inną terapią anty-CD19; • Wcześniejsze leczenie jakąkolwiek terapią genową; • Pacjenci, którzy przebyli allogeniczną przeszczep komórek macierzystych (alloSCT); • Pacjenci z aktywnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór złośliwy; • Pacjenci, którzy spełniają kryteria do przeszczepu auto-HSCT; • Chemioterapia inna niż limfodeplecyjna w ciągu 2 tyg. poprzedzających infuzję; • Wcześniejsze stosowanie produktów badanych (w ciągu 30 dni przez rejestracją); • Terapeutyczna dawka steroidów powinna zostać wstrzymana w ciągu >72 godzin przed infuzją tisagenlecleucel (doпуска się jednak stosowanie fizjologicznych dawek zasępczych steroidów: < 6 - 12 mg/m²/dobę hydrokortyzonu lub jego odpowiedników); • Stosowanie immunosupresantów należy przerwać na ≥2 tyg. przed włączeniem do badania; • Terapie antyproliferacyjne lub inne niż chemioterapia limfodeplecyjna w ciągu 2 tyg. przed infuzją; • Podanie krótko działających leków przeciwbiałaczkowych lub przeciwdchłoniakowych (inhibitory kinazy tyrozynowej, 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią • Bezpieczeństwo tej terapii dla nienarodzonych dzieci nie jest znane. Kobiety biorące udział w badaniu z potencjalnym wynikiem testu ciążowego z moczem wykazanego w ciągu 48 godzin przed infuzją; • Niekontrolowana aktywna infekcja; • Aktywne zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C; • Jednoczesna steroidoterapia systemowa (stosowanie wziewnych steroidów jest dopuszczalne); • Wszelkie niekontrolowane, aktywne zaburzenia medyczne, które uniemożliwiłyby uczestnictwo w badaniu; • Zakażenie HIV; • Pacjenci z aktywnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór złośliwy. • Pacjenci z wcześniejszą chorobą w obrębie OUN, którzy byli skutecznie leczeni, kwalifikowali się do badania, jeśli leczenie odbyło >4 tygodni przed włączeniem; • Pacjenci z remisją całkowitą, u których status choroby został określony jako nieoceniaalny.

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
	<p>hydroksymocznik) powinno odbyć w ciągu >72 tyg. przed leukaferezą i infuzją tisagenlecleucel; Schuster 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne leki o działaniu cytotoksycznym, włączając ni skodawkowe lub podtrzymujące podawanie chemioterapii w czasie 2 tyg. przed leukaferezą i infuzją tisagenlecleucel; Schuster 2018 • Stosowanie fludarabiny może być związane z przedłużoną limfopenią w związku z tym należy rozważyć optymalny czas dla przeprowadzenia leukaferezy; Schuster 2018 • Użycie przeciwciał w tym anty-CD20 w czasie 4 tyg. poprzedzających infuzję lub 5 okresów półtrwania którykolwiek okres czas jest dłuższy; • Profilaktyka przed zajęciem OUN powinna zostać przerwana w ciągu >1 tyg. przed infuzją tisagenlecleucel (np. metotreksat podawany dooponowo); • Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed infuzją; • Aktywna replikacja lub wcześniejsza infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub aktywne zapalenie wątroby typu C; • Zakażenie wirusem HIV; • Niekontrolowane, ostre, zagrażające życiu zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze; • Niestabilna dławica piersiowa i/lub zawał mięśnia sercowego ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania; • Wcześniejsza lub współistniejąca choroba nowotworowa z następującymi wyjątkami:; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze znany wywiadem lub wcześniejszym rozpoznaniem zapalenia nerwu wzrokowego lub innej choroby immunologicznej lub za palnej oddziaływającej na ośrodkowy układ nerwowy

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiadają leczeniu rak podstawnokomórkowy lub rak płaskonabłonkowy (wymagane jest odpowiednie gojenie się ran przed rozpoczęciem badania); ○ In situ raka szyjki macicy lub piersi, odpowiednio leczone i bez objawów nawrotu w trakcie co najmniej 3 lat przed badaniem; ○ Pierwotny nowotwór, który został całkowicie usunięty i znajdujący się w całkowitej remisji przez ≥ 5 lat; ● Kobiety w ciąży lub karmiące; ● Nietolerancja na substancje pomocnicze badawczego produktu; ● Niekontrolowana arytmia serca; ● Stosowanie do ustnych leków przeciwwzakrzepowych; ● Jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia oparte o modyfikację komórek T; ● Chłoniak rozlany z komórek B bogaty w komórki T/histiocyty, pierwotny skórnym chłoniakiem rozlanym z komórek B, pierwotny chłoniak z komórek B w śródpiersiu, Epstein-Barr wirus-pozytywny DLBCL u starszych, transformacja Richter'a, chłoniak Burkitt'a (Schuster 2018); ● Aktywne neurologiczne zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne (zespół Guillain-Barrégo, stwardnienie zanikowe boczne); 	
Interwencja i okres obserwacji		

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
<p>Intervencja: da wkowanie, sposób podania, schemat podawania</p>	<p>Tisagenlecleucel: Mediana dawki w postaci pojedynczego wlewu dożylnego wynosiła $3,0 \times 10^8$ żywych komórek T-pozytywnych z obecnością receptora CAR (zakres: $0,1 - 6,0 \times 10^8$). (Schuster 2018) (zakres: $0,6-6,0 \times 10^8$) (ChPLI)</p> <p>92% pacjentów otrzymało terapię pomocową, w tym z rytuksymabem (54%), gemcyta biną (40%), etopozydem (26%), deksametazonem (25%), cisplatiną (19%) i cytarabiną (19%), jak również ibrutyninem (9%) i lenali domidem (7%). (Schuster 2018)</p> <p>103 ze 111 (93%) pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną przed właściwą terapią tisagenlecleucel. 81 pacjentów (73%) otrzymało wówczas schemat oparty o fludarabinę i cyklofosfamid, a 22 (20%) leczenie bendamustyną (Schuster 2018).</p>	<p>Tisagenlecleucel: Mediana dawki w postaci dożylnego wlewu dożylnego wynosiła $5,0 \times 10^8$ żywych komórek T-pozytywnych (zakres: $1,79 - 5,0 \times 10^8$). Mediana zmodyfikowanych komórek CTL019 w przeliczeniu na kilogram masy ciała wyniosła $5,79 \times 10^6$ (zakres $3,08 - 8,87 \times 10^6$).</p> <p>Komórki CTL019 podawano w infuzji w trakcie 1-4 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej, którą były: hiperfrakcjonowany cyklofosfamid w dawce $1,8 \text{ gm/m}^2$ (n=6 pacjentów), zmodyfikowany schemat EPOCH, 4-doksoorubicyna 10 mg/m^2 i etopozyd 50 mg/m^2 dziennie x 4 podawane w postaci ciągłego wlewu, cyklofosfamid 750 mg/m^2, brak prednizonu i winkrystyny (n=2), cyklofosfamid 1 gm/m^2 (n=2), bendamustyna 90 mg/m^2 dziennie x 2 (n=2), radioterapia $4000 \text{ cGy} +$ cyklofosfamid 750 mg/m^2 (n=1), etopozyd w infuzji 50 mg/m^2 dziennie x 4 + cyklofosfamid w bolusie 750 mg/m^2 (n=1)</p>
<p>O kres obserwacji</p>	<p>Mediana czasu od infuzji do odcięcia danych (8. grudnia 2017 r.) wyniosła 13,9 miesięcy (Borchmann 2018_abstrakt), 14 miesięcy Schuster 2018) (max. 23 miesiące wg Borchmann 2018_ppt [redacted] - określone jako analiza dla 12-miesięcznego okresu follow-up</p> <p>Data odcięcia danych: 21. maj 2018 z Schuster 2018_poster - mediana follow-up 19 miesięcy, Schuster 2019_abstrakt1, Schuster 2019_abstrakt2 (mediana follow-up 19,3 miesięcy), Schuster 2018_abstrakt (max. follow up 29 miesięcy)</p>	<p>Mediana follow-up wyniosła 28,6 miesięcy (zakres: 3,5-37,9 miesięcy)</p>

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)			
Charakterystyka populacji					
Grupa pacjentów		Pacjenci leczenia			
		Pacjenci („non-infused”) (Schuster 2018)	Pacjenci nieleczeni (Schuster 2018)	Pacjenci zakwalifikowani do leczenia (Schuster 2018_poster, Andrea dis 2019)	Pacjenci leczenia do Pacjenci leczenia
Li czebnoś ć, n	54	111	115	23	14
Wiek, lata,					
Mediana (zakres)	63 (32-76)	56 (22-76)	56 (22-76)	56 (25-77)	58 (25-77)
Średnia (SD)	Bd	53,9 (12,95)	bd	bd	bd
<40	Bd	16 (14,4)	bd	bd	bd
Kategorie wiekowe w latach, n (%)					
od ≥40 do <65	Bd	70 (63,1)	bd	bd	bd
≥ 65	22 (41)	25 (23)	26 (23)	bd	bd
Płeć, n (%)					
Męska	Bd	68 (61,3)	bd	16* (70)*	11* (79)*

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Żeńska	Bd	Bd 43 (38,7) 7 (30) 3 (21)
Czarna	Bd	bd 4 (3,6) bd
Azjaci	Bd	bd 6 (5,4) bd
Biała	Bd	bd 98 (88,3) bd
inna	Bd	bd 3 (2,7) bd
Hiszpanie i Latynos i	Bd	bd 1 (0,9) bd
Grupa etniczna, n (%)	inni	bd 110 (99,1) bd
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	Mediana (zakres)	3 (1-6) 95% pts ≥ (Borchmann 2018_a bstra kt) bd 3 (1-8) 3 (1-8)

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)				
1	1 (2)	5 (5)	bd	bd	bd	bd
2	23 (43)	49 (44)	50* (44)	bd	bd	bd
3	17 (31)	34 (31)	37* (31)	bd	bd	bd
4	Bd	15 (13,5)	bd	bd	bd	bd
5	Bd	7 (6,3)	bd	bd	bd	bd
6	Bd	1 (0,9)	bd	bd	bd	bd
4-6	Bd	bd	23* (20)	bd	bd	bd
4-8	13 (24)	23 (21)	bd	bd	bd	bd
≥3	-	-	59 (51,3) (Andreadis 2019)			
Oporność	35 (65)	61 (55)	62* (54)	21 (91)	12 (86)	
Nawrót choroby	19 (35)	50 (45)	53* (46)	bd	bd	bd
Autologiczny	18 (33)	54 (49)	56 (49)	9 (39)	7 (50)	

Kryteria* (tisogeniceleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)			
Wczesniejszy przeszczep SCT, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IPI (Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny) w momencie diagnozy, n (%)	Bd	28 (25,2)	bd	bd	bd
< 2 czynniki ryzyka					
≥ 2 czynniki ryzyka	Bd	63 (56,8)	bd	bd	bd
Nieznany	Bd	20 (18,0)	bd	bd	bd
IPI (Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny) w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Bd	31 (27,9)	31* (27)*	bd	bd
< 2 czynniki ryzyka					
≥ 2 czynniki ryzyka	Bd	80 (72,1)	84 (73)	bd	bd
Podwyższony poziom mleczanowej, n (%)	Bd	bd	bd	16 (70)	8 (57)
Podtyp molekularny, n (%)					
GCB - germinal centre B-cell	31 (57)	63 (57)	63* (55)	bd	bd
ABC - activated B-cell	19 (35)	45 (41)	49* (43)	bd	bd

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)			
Daneutracone	Bd	3 (2,7)	bd	bd	bd
Ogółem	10/30 (33)	19/70 (27)	20 (17)	bd	bd
CMYC+BCL2+BCL6	Bd	5 (4,5)	5 (4,3)*	bd	bd
CMYC+BCL2	Bd	49 (44,1)	10 (8,7)*	bd	bd
Double/triple hit w genach CMYC+BCL6	Bd	34 (30,6)	5 (4,3)*	bd	bd
CMYC/BCL2/BCL6, n (%)	Bd	15 (13,5)	bd	bd	bd
Nie przeprowadzono	Bd	7 (6,3)	bd	bd	bd
Daneutracone	Bd	1 (0,9)	bd	bd	bd
Mediana (zakres)	Bd	bd	bd	1 (0-1)	1 (0-1)
Status sprawności ECOG, liczba punktów	16 (30)	61 (55)	65 (57)	bd	bd
1, n (%)	38 (70)	50 (45)	50 (44)	bd	bd
I	bd	9 (8,1)	bd	bd	bd

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
II	Bd	bd
III	Bd	bd
IV	Bd	bd
Status zaawansowania choroby w momencie diagnozy, n (%)		
Nieznany	Bd	bd
Daneutracone	Bd	bd
I	1 (2)	bd
II	8 (15)	bd
III	14 (26)	bd
IV	31 (57)	bd
Status zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia badania, n (%)		
88 (76,5) (Andreadis 2019)	22 (20)	bd
Zajęć szpitalu kosztowno, n (%)	6 (11)	4 (17)*
Choroba zaawansowana, n (%)	Bd	17 (74)
Mediana	bd	bd
	5,4	bd
	8 (7)	3 (21)
	bd	9 (64)
	24 (21,6)	bd
	18 (16,2)	bd
	55 (49,5)	bd
	3 (2,7)	bd
	2 (1,8)	bd
	8 (7)	bd
	19 (17)	bd
	62 (56)	bd

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)			
Czas od ostatniego nawrotu/progresji choroby do Średnia (SD) infuzji tisagenlecleucel, m-ce	Bd	6,0 (2,95)	bd	bd	bd
Ogółem	Bd	102 (92)	104 (90)	bd	bd
Systemowa	-	-	90 (Andreadis 2019)		
Chemioterapia pomostowa, n (%)	-	-	13 (Andreadis 2019)		
Systemowa+radio terapia	-	-	1 (Andreadis 2019)		
Radio terapia	-	-	103 (93)	107* (93)	14 (100)
Ogółem	Bd	103 (93)	107* (93)	bd	14 (100)
Chemioterapia limfodeplecyjna, n (%)	-	-	85 (Andreadis 2019)		
Cyklofosfamid /fludarabina	-	-	22 (Andreadis 2019)		
Bendamustyna	-	-	8 (Andreadis 2019)		
Brak	-	-			

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)	
DLBCL	39 (72)	88 (79)	92* (80) bd
Transformujący chłoniak grudkowy	13 (24)	21 (19)	21* (17) bd
Diagnoza, n (%)			
Transformujący chłoniak	Bd	bd	bd
Wielkokomórkowy rak neuroendokynny	Bd	bd	bd
Inne	2 (4)	2 (2)	bd
Definicje punktów końcowych			
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. overall response rate)	Definicja	Liczba pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR), niepotwierdzoną całkowitą remisję (CRu) i część ciową remisję (PR) oceniane wg Tumor Response Assessment (Cheson 2014).	
Sposób przed. danych	n, %	n, %	

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Sposób przed. danych	n, %	n, %
Definicja	Nd	Niepotwierdzona remisja całkowita obejmuje piętrowe trzy kryteria CR oraz 1 lub więcej następujących cech: Pozostała masa węzłów chłonnych większa niż 1,5 cm w największej średnicy poprzecznej, która w SPD uległa regresji o ponad 75%. Poszczególne węzły, które wcześniej tworzyły pakiety, ulegają regresji o ponad 75% w SPD w porównaniu z rozmiarem pierwotnej masy. Nieokreślony szpik kostny (zwiększona liczba lub rozmiar agregatów bez atypii cytologicznej lub architektonicznej).
Definicja	Nd	
Niepotwierdzona remisja całkowita (CRu, ang. <i>unconfirmed complete remission</i>)		
Sposób przed. danych	Nd	n, %
Definicja		> 50% spadek SPD sześciu największych dominujących węzłów lub mas węzłowych. Węzły te powinny być wybrane zgodnie z następującymi cechami: (a) powinny być wyraźnie mierzalne w co najmniej dwóch prostopadłych wymiarach, (b) powinny pochodzić z możliwie różnych obszarów ciała i (c) powinny także obejmować obszary chorobowe śródpiersia i przestrzeni zaotrzewnowej, jeśli są one zajęte chorobowo. Brak wzrostu innych węzłów, wątroby lub śledziony.
Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>)		
	Umiejscowienie PET metaboliczna	(odpowiedź CT (odpowiedź radiologiczna)
	Wskaźnik węzłowy/ pozawęzłowy (w tym zmiany w	Punkcja: 3, 4 lub 5 z \geq 50% zmniejszenie redukcją wychwytu w w SPD względem porównaniu z do wartości wartości wyjściowych. Oczekuje się wyjściowych w

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
o brzębie śledziony i wątroby)	wystąpienia choroby resztkowej.	Zmniejszenie guzków w obrębie śledziony i wątrobowy guzki o co najmniej 50% w SPD.
Poza wskaźnikiem		Z wyjątkiem guzków śledzionowych i wątrobowych, zajęcie innych narządów uważa się za chorobę ocenianą i niemierzalną.
Śledziona		Ocena szpiku kostnego nie ma znaczenia dla określenia PR. Brak nowych miejsc występowania choroby.
Nowe zmiany	Brak	
Szpik kostny	Wychwył resztkowy jest wyższy niż wychwył w normalnym szpiku ale zmniejszony w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie dotyczy Obecność trwałych zmian ogniskowych w szpiku kostnym	
Sposób przed. danych	n, %	n, %

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Umiejscowienie	PET (odpowiedź metaboliczna)	(odpowiedź radiologiczna)
Wskaźnik węzłowy/ pozawęzłowy (w tym zmiany w obrębie śledziony i wątroby)	<p><50% zmniejszenie w SPD względem wartości wyjściowych w obrębie wszystkich zmian.</p> <p>Punktacja: 3, 4 lub 5 bez istotnych zmian w wychwycie FDG względem wartości wyjściowych</p>	<p><50% zmniejszenie w SPD względem wartości wyjściowych w obrębie wszystkich zmian.</p> <p>Niespełnienie kryteriów progresji choroby</p>
Choroba stabilna (SD, ang. stable disease)	Definicja	Choroba stabilna definiowana jest jako stan pomiędzy częścią ciową odpowiedzią na leczenie a progresją choroby.
Poza wskaźnikiem	Brak	Brak progresji
Śledziona	Brak	Brak progresji
Nowe zmiany	Brak	brak
Szpik kostny	Brak zmian w aktywności metabolicznej względem wartości wyjściowych	Brak zmian w aktywności szpiku Nie dotyczy

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Sposób przed. danych	n, %	n, %
Definicja Nawrót choroby (RD, relapsed disease)	Brak definicji w dostępnych źródłach	Pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany lub zwiększenie o >50% wcześniej zaobserwowanych (dotyczy tylko osób, które osiągnęły CR. >50% wzrost największej średnicy dowolnego wcześniej zidentyfikowanego węzła większego niż 1 cm w jego krótkiej osi lub w SPD więcej niż jednego węzła.
Sposób przed. danych	n, %	n, %
Progresja choroby (a ng. progressive disease)	Definicja	Definicja
	<p>Umiejszczenie PET metaboliczna</p> <p>Wskaźnik węzłowy/ pozawęzłowy (w tym zmiany w obrębie śledziony i wątroby)</p>	<p>Umiejszczenie CT radiologiczna</p> <p>Pojedyncze węzły/zmiany o rozmiarze >1,5 cm na podstawie oceny radiologicznej lub >1 cm na podstawie badania fizykalnego</p>
	<p>Punkcja: 3, 4 lub 5 ze zwiększeniem wychwytu w porównaniu wizualnie ocenionego na diru i/lub</p> <p>LDI > 1,5 cm i</p>	<p>>50% powiększenie wcześniej zidentyfikowanych guzów</p> <p>Wystąpienie jakiegokolwiek nowej zmiany w trakcie lub po zakończeniu terapii, o rozmiarze >1,5 cm na podstawie oceny radiologicznej lub >1 cm na podstawie badania fizykalnego</p>

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
		NoweFDG-awidne ogniska chłoniaka Wzrost o $\geq 50\%$ względem nadiru Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, należy rozważyć biopsję Wzrost LDi lub SDi względem nadiru o $\geq 0,5$ cm dla zmiany ≤ 2 cm i o ≥ 1 cm dla zmian >2 cm
	Poza wskaźnikiem	Jednoznaczna progresja
	Śledziona	Progresja istniejącej splenomegalii Nowa lub na wracająca splenomegalia
Nowe zmiany		Rozrost wcześniejszych wyleczonych zmian Nowe węzły $> 1,5$ cm na dowolnej osi <ul style="list-style-type: none"> • Nowa zmiany pozawęzłowe $> 1,0$ cm w dowolnej osi • Nowe zmiany pozawęzłowe $\leq 1,0$ cm w najdłuższej osi

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
		jednoznacznie przypisane do chłoniaka. <ul style="list-style-type: none"> • Jałkowiak zmiana jednoznacznie oceniana jako związana z chłoniakiem
	Szpik kostny	Nowe lub nawracające zmiany (FDG-awidne foci) Nowe lub wracające zajęcia szpiku
Sposób danych	n, %	n, %
Definicja	Czas do wystąpienia całkowitej (CR) lub częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie	nd
Sposób danych	Mediana, m-ce (95% CI)	nd
Definicja	Czas trwania remisji (od powiedzi CR lub PR na leczenie), tj. do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby lub zgonu z powodu DLBCL	Brak definicji w dostępnych źródłach

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Czas trwania remisji (DOR, ang. duration of remission)	Sposób przed. danych	Mediana, m-ce
Przeżycie całkowite (OS, ang overall survival)	Definicja Sposób przed. danych	Czas od infuzji tisagenlecleucel do zgonu z jakiegokolwiek powodu. Czas od infuzji tisagenlecleucel do zgonu z jakiegokolwiek powodu. Mediana, m-ce
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang event-free survival)	Definicja Sposób przed. danych	Przeżycie wolne od zdarzeń jest czas od daty infuzji CTL019 do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, progresja choroby lub rozpoczęcie innej terapii przeciwnowotworowej z wyjątkiem HSCT. Mediana, m-ce % (95% CI)
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang event-free survival)	Definicja Sposób przed. danych	Przeżycie wolne od zdarzeń jest czas od daty infuzji CTL019 do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, progresja choroby lub rozpoczęcie innej terapii przeciwnowotworowej z wyjątkiem HSCT. Mediana, m-ce % (95% CI)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. relapse free survival)	Definicja Sposób przed. danych	Przeżycie wolne od progresji choroby jest czas od momentu podania leżenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (Schuster 2018) Mediana, m-ce % (95% CI)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. relapse free survival)	Definicja Sposób przed. danych	Przeżycie wolne od progresji choroby jest czas od momentu podania leżenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (Schuster 2018) Mediana, m-ce % (95% CI)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Sposób przed. danych	Mediana, m-ce % (95%CI)	Mediana
Kinetyka komórkowa ti sagenlecleucelu	Definicja Sposób przed. danych	Definicja Sposób przed. danych
	Nie analizowano w niniejszym opracowaniu	nd
Ja kość życia (QoL)	Definicja Sposób przed. danych	Definicja Sposób przed. danych
	Ja kość życia przedstawiono w oparciu o wyniki kwestionariuszy Short-Form 36 (SF-36) oraz Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) w postaci średniej zmiany liczby punktów	nd
Zgony, zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI)	Definicja Sposób przed. danych	Definicja Sposób przed. danych
	Liczba i odsetek pacjentów, u których dane zdarzenie wystąpiło	Liczba i odsetek pacjentów, u których dane zdarzenie wystąpiło
	n, %	n, %

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Wycofanie leczenia		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

12.6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (*critical appraisal*) – interwencja alternatywna

Tabela 49. Charakterystyka badań włączonych –CORAL i fazy wydłużone: CORAL extension study 1 i CORAL extension study 2

Charakterystyka badania	CORAL	
Ocena wg AOTMIT	IIA	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration/NICE	Umiarkowane ryzyko błędów systematycznych (średnia wiarygodność badania) (wg narzędzia Cochrane Collaboration)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (ośrodki zlokalizowane były w następujących krajach: Francja, Belgia, Niemcy, Wielka Brytania, Australia, Nowa Zelandia, Szwajcaria, Szwecja, Irlandia, Czechy, Stany Zjednoczone, Izrael).	
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III bez zaślepienia (typu <i>open-label</i>)	
Metodyka	<p>W badaniu przeprowadzono procedurę randomizacji dwukrotnie (obiew stosunku 1:1):</p> <p>I – Włączeni pacjenci przydzielili losowo do dwu grup</p> <p>Ramię A: chemioterapia indukcyjna R-ICE (rytulsymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) a następnie przygotowanie komórek hematopoetycznych do przeszczepu</p>	

Charakterystyka badania	CORAL
	<p>Ramię B: chemioterapia indukcyjna R-DHAP (rytuksymab, cisplatylna, cytozyna, arabinozyd, deksametazon) a następnie przygotowana niekomórka hematopoetycznych do przeszczepu</p> <p>II – Wśród pacjentów, u których uzyskano remisję w trakcie leczenia indukcyjnego przeprowadzono drugą randomizację przed chemioterapią HD i przeszczepem autologicznym:</p> <p>Ramię 1: Terapia podtrzymująca z rytuksymabem</p> <p>Ramię 2: Obserwacja (bez leczenia)</p> <p>Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem: ośrodku, typu odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (na wrót, oporność = nawrót w ciągu <12 miesięcy po I linii leczenia), wcześniejsze leczenie rytuksymabem, przy użyciu procedury minimalizacji.</p> <p>Była to randomizacja centralna (ośrodek GELARC), przy pomocy faxu, od poniedziałku do piątku w godzinach 9:00-15:00 czasu obowiązującego w Państwie.</p> <p>Pod koniec randomizacji pacjentowi przydzielono numer, który odsyłano do ośrodka badawczego o tego samego dnia. Formularze randomizacji były załączone w pliku, do którego wgląd miał badacz i były dostępne na stronie internetowej GELA.</p> <p>W celu przeprowadzenia drugiej randomizacji konieczne były: numer protokołu, nazwa ośrodka, nazwa badacza oraz miejsce lokalizacji ośrodka, numer identyfikacyjny pacjenta, dane na temat ostatniego cyklu R-ICE lub R-DHAP, odpowiedź na leczenie, komórki macierzyste do przeszczepu, checklisty kryteriów włączenia/wykluczenia do drugiej randomizacji, leczenie konsolidacyjne przy użyciu BEAM wraz z ASCT powinno być za inicjowane w ciągu 4-6 tyg po 3 cyklu indukującym remisję.</p>
Zaślepienie	Brak, badanie typu open-label
Hipoteza badawcza	Etap I, faza indukcyjna

Charakterystyka badania	CORAL
	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ICE w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu z DHAP w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji pacjentów wcześniej leczonych z CD-pozytywną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, którzy kwalifikują się do przeszczepu autologicznego.</p> <p>Etap II, faza leczenia podtrzymującego:</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu (vs obserwacji) jako terapii podtrzymującej po przeszczepie.</p> <p>W drugiej części badania testowano hipotezę: leczenie rytuksymabem po przeszczepie zmniejsza częstość występowania nawrotów u pacjentów.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>Etap I, faza indukcji:</p> <p>Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)</p> <p>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</p> <p>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</p> <p>skorygowane względem udanej mobilizacji na koniec 2 / lub 3 cyklu leczenia chemoterapią indukcyjną przed chemioterapią wysokodawkową i przeszczepem autologicznym</p> <p>Etap II, faza leczenia podtrzymującego:</p> <p>Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w cięgu 2 lat po przeszczepie</p> <p>Kwalifikacja do przeszczepu</p> <p>Toksyczność R-ICE i R-DHAP</p> <p>Czas do progresji choroby (TTP, ang. time to progression) lub na wrotu</p> <p>Przeżycie wolne od choroby u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (DFS, ang. disease-free survival)</p> <p>Przeżycie całkowite (OS)</p>

Charakterystyka badania	CORAL
<p>Informacja o utracie pacjentów z badania</p>	<p>Współczynnik przeżycia całkowitego 1- rocznego i 2-letniego</p> <p>Randomizowano 481 pacjentów, 4 pacjentów wykluczono (CRF, ang. case report form), pozostających 477 poddano ocenie, w tym 243 w ramieniu R-ICE oraz 234 w ramieniu R-DHAP. Leczenia nie otrzymało 4 chorych w grupie R-ICE (1 zgon, 3 z powodu naruszenia protokołu) oraz 4 w grupie R-DHAP (1 zgon, 1 przypadek naruszenia protokołu, 2 pacjenci na ich prośbę wycofali się z udziału w badaniu). 34 osoby z grupy R-ICE nie ukończyły fazy I indukcji. Przyczynami przerwania terapii były: niepowodzenie leczenia (n=20), toksyczność (n=7), zgon (n=3), wycofanie zgody (n=2), inne przyczyny (n=1) oraz nieziana (n=1). W grupie R-DHAP również 34 pacjentów nie ukończyło fazy I indukcji. Przyczynami przerwania terapii były: niepowodzenie leczenia (n=24), toksyczność (n=4), zgon (n=5) oraz inne przyczyny (n=1). Fazę indukcji ukończyło za tem 205 pacjentów w ramieniu R-ICE oraz 196 w ramieniu R-DHAP. Po trzech cyklach indukcji utracono z leczenia 82 chorych w grupie R-ICE (74 z powodu niepowodzenia terapii, 1 naruszenie protokołu, 1 zgon, 1 wycofanie zgody, 5 z innych przyczyn) oraz 64 w grupie R-DHAP (49 z powodu niepowodzenia terapii, 6 – toksyczność terapii, 2 – wycofanie zgody, 1 – zgon, 6 – inne przyczyny). 123 pacjentów z grupy R-ICE oraz 132 z grupy z kwalifikowano do chemoterapii BEAM + przeszczep (ASCT). W czasie fazy konsolidacji utracono 7 chorych w ramieniu R-ICE (2 zgony, 5 z innych przyczyn) oraz 6 w ramieniu R-DHAP (1 zgon, 5 z innych przyczyn). Do fazy podtrzymującej kwalifikowano 116 (po randomizacji: 60 otrzymało rytuksymab, a 56 poddano obserwacji) vs 126 pacjentów (po randomizacji: 62 otrzymało rytuksymab, a 64 poddano obserwacji).</p> <p>255 pacjentów (z 477 randomizowanych to dwu ramion: R-ICE lub R-DHAP) uzyskało odpowiedź na leczenie (CR, PR lub SD) po 3 cyklach terapii ratunkowej z odpowiednim pobraniem komórek macierzystych, poddano ich konsolidacji przy użyciu schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i mefalan), a następnie przeprowadzono przeszczep ASCT. U 75 pacjentów wystąpił nawrót po przeszczepie. Tacy chorzy otrzymali mieszaną terapię ratunkową trzeciej linii. 222 pacjentów nie przystąpiło wcześniej do planowanego ASCT zgodnie z protokołem z powodu zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia między pierwszym cyklem R-ICE lub R-DHAP a zaplanowanym ASCT. Spośród 222 pacjentów 6 wycofali swoją zgodę, a 13 wystąpił zgon przed planowanym ASCT. Pacjenci biorący udział w CORAL włączeni do następujących dwóch badań określonych jako „extension studies” zostali włączeni do obecnej analizy:</p>

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
	<ul style="list-style-type: none"> CORAL extension study 1: obserwacja 75 pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT (75 pacjentów podda no ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie, 73 w ramach analizy przeżycia); CORAL extension study 2: obserwacja 203 pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do ASCT (203 pacjentów podda no ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie, 193 w ramach analizy przeżycia).
Numer NCT	NCT00137995
Źródła finansowania	Granty z F. Hoffmann-La Roche, LYSCARC, Baxter i Chugai Laboratories.
Publikacje do badania	van den Neste 2016, van den Neste 2017, van den Neste _abstrakt, Gisselbrecht 2010, Gisselbrecht 2012, Gisselbrecht 2007 _abstrakt, Gisselbrecht 2009 _abstrakt, Gisselbrecht 2011 _abstrakt, Gisselbrecht 2011 _abstrakt2, Hagberg 2006, Thieblemont 2011, Cuccini 2012
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z CD20-pozytywną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, potwierdzonego histologicznie; Wiek 18-65 lat; Pierwszy nawrót po CR, mniej niż PR lub częściowa odpowiedź na leczenie po pierwszej linii bez osiągnięcia udokumentowanej lub potwierdzonej remisji całkowitej; Kwalifikacja do przeszczepu; Wcześniej sze leczenie chemioterapią z udziałem antytracjyn z lub bez rytuksymab u; Status wg ECOG ≤2; Minimalny oczekiwany czas życia: 3 miesiące; Pisemna zgoda na udział w badaniu złożona przed randomizacją.

Charakterystyka badania	CORAL
	<p>Do badania <i>CORAL extension study 1</i> włączano pacjentów: u których odnotowano na wrót po ASCT przed lub po reindukcji do ramion rytuksymab lub obserwacja.</p> <p>Do badania <i>CORAL extension study 2</i> włączano pacjentów: którzy nie przeszli planowanego przeszczepu ASCT z powodu zdarzeń prowadzących do wycofania między cyklem 1 a zaplanowanym ASCT i którzy byli kandydatami do schematu trzeciej linii leczenia.</p>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniaki Burkitta, chłoniaki komórek plazmacza, chłoniaki z komórek B; • CD20-negatywna postać DLBCL; • Udokumentowana infekcja wirusem HIV i HBV; • Zażycie chłoniakiem OUN lub opon mózgowych; • Brak wcześniejszego leczenia schematami zawierającymi antracykliny; • Przebyty wcześniej przeszczep; • Przeciwwskazania do stosowania leków podawanych w czasie badania; • Jakiegolwiek poważnego współistniejącego choroby w stadium aktywnym; • Niewłaściwa praca nerek (poziom kreatyniny >150 µmol/l), wątroby (poziom bilirubiny całkowitej >30 mmol/l, stężenie transaminaz >2,5 raza maksymalnych wartości w normie) jeśli te zaburzenia nie są związane z chłoniakiem; • Niewystarczająca rezerwa szpikowa określona przez neutrofile <1,5 Giga/l lub płytki krwi <100 Giga/l, chyba że jest to związane z naćiekaniem szpiku kostnego; • Jakiegolwiek nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat z wyjątkiem nieczerniakowych guzów skóry lub raka szyjki macicy w stadium 0 (in situ);

Charakterystyka badania	CORAL
	<ul style="list-style-type: none"> • Podawanie w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem pierwszego cyklu chemioterapii, któregokolwiek leku z użytych w badaniu; • Kobiety w ciąży; • Dorosli pacjenci, którzy z powodu upośledzenia intelektualnego nie mogą wyrazić świadomej zgody na udział w badaniu;
<p>Etap I:</p> <p>Ramię A:</p> <p>R-ICE: rytuksymab (375 mg/m²) podawano przed rozpoczęciem chemioterapii w czasie pierwszego kursu leczenia, dodatkowo rytuksymab podano w dniu 1. W schemacie R-ICE stosowano ponadto: etopozyd (100mg/m² w dniach 1-3), ifosfamid (5000 mg/m² w ciągłym 24-godzinnym wlewie w dniu 2 razem z mesna) i karboplatynę (AUC=5, maksymalnie 800 mg).</p> <p>Podawano 3 cykle R-ICE w 3-tygodniowych interwałach.</p>	
<p>Interwencja i komparator: dawkowanie, sposób podania, schemat podawania</p>	<p>Ramię B:</p> <p>R-DHAP: rytuksymab (375 mg/m²) podawano przed rozpoczęciem chemioterapii w czasie pierwszego kursu leczenia, dodatkowo rytuksymab podano w dniu 1. W schemacie R-DHAP stosowano ponadto: cisplatinę (100 mg/m² w dniu 1 w postaci 24-godzinnego wlewu), cytarabinę (2000 mg/m² w dniu 2 i powtórzenie 3-godzinnego wlewu po 12 godzinach) i deksametazon (40 mg/d w dniach 1-4).</p> <p>Podawano 3 cykle R-DHAP w 3-tygodniowych interwałach.</p> <p>Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) podawano po R-ICE i, w zależności od standardów przyjętych w ośrodku, także po R-DHAP, po trzecim cyklu do końca leukaferezy.</p>

Charakterystyka badania	CORAL
	<p>Mobilizacja</p> <p>Leukaferezę wykonywano po drugim lub trzecim cyklu leczenia ratunkowego, podawano G-CSF w celu uzyskania hematopoetycznych komórek macierzystych w liczbie min. 2×10^6 CD34+/kg, które krioconsenrowano. W przypadku nieodpowiedniego poboru obwodowych komórek macierzystych po trzecim cyklu, stwierdzano niepowodzenie leczenia i pacjenta wycofywano z badania.</p> <p>Konsolidacja i ASCT</p> <p>Pacjentom, u których po trzecim cyklu terapii ratunkowej uzyskano CR lub PR, podawano wysokodawkową chemioterapię w postaci schematu BEAM (karmustyna 300 mg/m² w dniu 6 przed przeszczepem, etopozyd 200 mg/m² w dniach 5-2 przed przeszczepem, cytarabina 200 mg/m² w dniach 5-2, melfalan 140 mg/m² w dniu 1).</p> <p>Podanie obwodowych komórek macierzystych przeprowadzano po 24 godzinach od zakończenia BEAM.</p> <p>Radioterapia po przeszczepie nie była dozwolona, a leczenie wspomagające podawano zgodnie ze standardami obowiązującymi w każdym z ośrodków.</p> <p>Etap II:</p> <p>Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie po zastosowaniu 3 cykli R-ICE lub R-DHAP, otrzymali leczenie konsolidujące (BEAM) ora z przebyli przeszczep (ASCT) po dda wani byli rand omizacji, w oparciu o którą przydzieleni zostali do jednej w dwu grup: leczenie podtrzymujące z rytuksymabem (375 mg/m² co 8 tyg. przez 1 rok), rozpoczęte w 28 dniu po przeszczepie (maksymalna liczba dawek to 6).</p>
Komparator: dawkowanie, sposób podania, schemat podawania	Nie dotyczy badań CORAL extension study 1 i 2

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
Okres leczenia	CORAL extension study 1: brak danych. CORAL extension study 2: brak danych
Okres obserwacji	CORAL extension study 1: mediana 3,8 miesiące (zakres 2,3–45,8 miesiące). CORAL extension study 2: mediana 30,1 miesiące
Charakterystyka populacji	
Parametr/badanie	R-ICE R-DHAP CORAL extension study 1 CORAL extension study 2
Liczebność, n	243 234 75 203
Wiek, lata, mediana (zakres)	50 (19–65) 52 (19–65) 56,1 (20,9–67,7) 55 (19–65)
Płeć, n (%)	Męska 156 (64,2)* 147 (62,8)* 51 (68)* 124* (61,1)
	Żeńska 87 (35,8)* 87 (37,2)* 24 (32)* 79* (38,9)
Pierwotna diagnoza, n* (%)	DLBCL** 75 (100) 203 (100)
	PMBCL bd 0 (0) 0 (0)
TFL	0 (0) 0 (0)

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL	
nieokreślona/ brak danych		0 (0)
I-II	93 (38,3)*	89 (38,0)* bd
III-IV	149 (61,3)*	143 (61,1)* bd
Stożenie za awansowania choroby według skali Ann Arbor, n (%)		
Zajęcie obszaru pozawęzłowego	67 (27,6)*	78 (33,3)* bd
Brak danych	nd	
0-1		Dane dla 115 pts: 35 (30,4)
2	48 (71,6)	Dane dla 115 pts: 2-3 60 (52,2)
≥3		Dane dla 115 pts: 4-5 20 (17,4)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
Brak danych lub niekompletna ocena	Nd
Skorygowany względem wieku IPI 0-1	142 (58,4)*
wskaźnik IPI w czasie nawrotu, n (%)	88 (37,6)*
Algorytm GC (germinal center)/ non-GC, n (%) (dane od 102 pacjentów)	bd
Tak	48 (47,1)
Nie	54 (52,9)
Punkty pęknięć w chromosomie, n (%)	bd
BCL2 /18q21	13 (22,8)
Tak	44 (71,2)
Nie	10 (18,5)
c-MYC /8q24	44 (81,5)
Tak	
Nie	
Stan zdrowia wg ECOG, n* (%)	bd
0-1	
2-4	
Brak danych	

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	21 (8,6)* 22 (9,4)* Bd
Podwyższony poziom LDH, n (%)	126 (51,9)* 117 (50,0)* Bd
Pierwotna oporność	
Kategoria oporności / nawrotu, n (%)	Bd
Oporność na ≥ 2 linii leczenia	
Nawrót ≤ 12 miesięcy po ASCT	
Czas do nawrotu, n (%)	104 (42,8)* 99 (42,3)* Bd
<12 miesięcy	
≥12 miesięcy	138 (56,8)* 131 (56,0)*
Wcześniejsza terapia rituksymabem, n (%)	155 (63,8)* 151 (64,5)* Bd
CHOP-like	203 (83,5)* 203 (86,8)*
I linia chemoterapii, n (%)	
Zintensyfikowany CHOP	32 (13,2)* 27 (11,5)* Bd

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
Liczba linii chemioterapii i ASCT łączni e, n (%) ^{^^}	
1	
2-3	Bd
≥4	
Leczenie podtrzymujące (w ramach CORAL), n (%)	
rytuksymab	37 (49,3) nd
obserwacja	34 (45,3) nd
nawrót przed przydzieleniem do grup	4 (5,3) nd
Leczenie (w ramach CORAL), n (%)	
R-DHAP	Nd 94 (46,3)
R-ICE	Nd 109 (53,7)
Czas od ASCT do nawrotu	
mediana (zakres), m-ce	7,15 (3,2-61,9) nd
<6 miesięcy, n (%)	28 (38,4) nd

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
6-12 miesięcy, n (%)	21 (28,8) nd
>12 miesięcy, n (%)	24 (32,9) nd
ICE-like	13 (17,3) 31 (18,5)
DHAP-like	18 (24,0) 30 (18)
schematy z gemcytabiną	21 (28,0) 23 (13,8)
Terapia ratunkowa, n (%)	bd
CHOP-like	10 (13,3) 14 (8,4)
Dexa-BEAM	0 (0) 15 (9)
Inne	13 (17,3) 53 (31,9)
CR/CRu	24 (32,0) nd
Typ odpowiedzi na terapię ratunkową, n (%)	bd
PR	9 (12,0) nd
SD/PD	34 (45,3) nd

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
nie oceniano/ brak danych	8 (10,7) nd
ASCT	3 (4,0) 56 (27,6)
Przeszczep (w przypadku CORAL extension study 1 - drugi przeszczep), n (%)	bd
Allo-SCT	13 (17,6) 8 (4,0)
Brak	58 (78,4) 139 (68,5)
schematy z fluida rabiną	10 (62,5) nd
Bu-Cy	1 (6,2) nd
TBI-Cy	1 (6,2) nd
Schemat podczas etapu kondycjonowania, n (% z liczby pacjentów, którzy otrzymali przeszczep)	bd
HD-Mel	1 (6,2) nd
ibrytumomab tiuksetan	1 (6,2) nd
BEAM	1 (6,2) nd
Inne	1 (6,2) nd

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
<p>CCTG – Canadian Cancer Trials Group; LYSARC – Lymphoma Academic Research Organization; *oszacowana na podstawie dostępnych danych; **w badaniu CORAL (LYSARC) dane na temat podtypu choroby były niedostępne, zgodnie z kryteriami włączenia wszystkie pacjenci mieli postać DLBCL; ^PI określano w momencie diagnozy (w badaniu MDACC I A/MC) lub w randomizacji (LY.12 i CORAL); ^^ włączając 78% pacjentów, którzy byli oporni na chemioterapię i wykluczając pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT</p>	
<p>Punkty końcowe</p>	
Definicja	Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/CRu) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanych poniżej), w trakcie trwania badania.
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>overall response rate</i>)	n (%)
Sposób przedstawienia wyników	
<p>Całkowity brak wszystkich wykrywalnych klinicznych i radiologicznych dowodów istnienia choroby: wszystkie węzły chłonne i masy węzłowe zmniejszyły się do normalnej wielkości (<1,5 cm w ich największej średnicy poprzecznej dla węzłów > 1,5 cm przed terapią). Wcześniej zajęte węzły, które miały 1,1-1,5 cm w największej średnicy poprzecznej przed leczeniem, zmniejszyły się do <1 cm w swojej największej średnicy poprzecznej po leczeniu lubo pona d75% w sumie wymiarów zmian naciekowych (SPD). Również normalizacja nieprawidłowości biologicznych przypisywanych chłoniakowi obserwowanemu w momencie diagnozy oraz brak nowych zmian jest wymagana. Śledziona, jeśli została uznana na podstawie tomografii komputerowej za powiększoną przed terapią, konieczne było zmniejszenie jej rozmiarów i nie może być wyczuwalna w badaniu fizykalnym. Jeśli szpik kostny był zajęty przed leczeniem, należało usunąć nacieki przy powtórnej biopsji. Negatywne badanie PET u pacjentów poddanych tej procedurze.</p>	
Definicja	
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. <i>complete response</i>)	n (%)
Sposób przedstawienia wyników	

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
Definicja	Zgodnie z definicją CR plus jedna lub większa liczba następujących cech: reszkowa masa węzłów chłonnych większa niż 1,5 cm w największej średnicy poprzecznej, która zmniejszyła się o ponad 75% w SPD i/lub nieokreślonym szpiku kostnym z normalizacją wszystkich nieprawidłowości biologicznych i normalizacją PS.
Niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. <i>unconfirmed complete response</i>)	W przypadku wykazania, w ramach analizy przeprowadzonej w oparciu o materiał pobrany w trakcie punkcji lub biopsji, przetrwałych komórek chłoniaka, pacjenci sklasyfikowani byli jako ci, u których wystąpiła odpowiedź częściowa.
Sposób przedstawięnia wyników	n (%)
Definicja	Regresja o ponad 50% (w SPD - suma wymiarów zmian nadekowych) wszystkich mierzalnych zmian chorobowych, znikanie mierzalnych zmian i brak nowych zmian chorobowych.
Sposób przedstawięnia wyników	n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>)	Przeżycie wolne od zdarzeń zdefiniowanych jako: zgony z jakiegokolwiek przyczyny, nawrót u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie lub niepotwierdzoną CR, progresja choroby w czasie po leczeniu oraz zmiana terapii
Definicja	EFsza cowano jako czas od dnia randomizacji do fazy leczenia podtrzymującego do wystąpienia pierwszego zdarzenia. Pacjenci, którzy nie doświadczyli ww. zdarzeń w czasie analizy, zostali cenzurowani w ostatnim dniu oceny choroby.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. <i>event-free survival</i>) w okresie 2 lat po przeszczepie	Sposób przedstawięnia wyników media na

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
Definicja	Brak odpowiedzi na leczenie; regresja poniżej 50% (w SPD) dowolnej mierzalnej zmiany; regresja ponad 50%, ale z utrzymaniem się objawów klinicznych; lub brak zmian dla niemierzalnych zmian chorobowych i brak powiększania się istniejących zmian, dopóki zmiany poniżej 50% lub wystąpienie jakiegokolwiek nowych zmian. Stabila choroba jest uważana za niepowodzenie leczenia.
Choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>) – (dane z protokołu)	
Sposób przedstawienia wyników	n (%)
Progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>) u pacjentów z odpowiedzią częściową lub bez odpowiedzi na leczenie (dane z protokołu)	Wystąpienie jakiegokolwiek nowej zmiany lub jakiegokolwiek powiększenie mierzalnej zmiany (lub wzrost stosunku do nadru) powyżej 50% (w SPD).
Sposób przedstawienia wyników	n (%)
Definicja	Wystąpienie jakiegokolwiek nowej zmiany lub zwiększenie o ponad 50% (w SPD) dowolnego miejsca lub węzła resztkowego, które uznano za „normalne” według wytycznych IWG i definicji normalnego rozmiaru węzłów chłonnych.
Nawrót choroby u pacjentów z CR lub CRu (dane z protokołu)	
Sposób przedstawienia wyników	n (%)
Definicja	Niepowodzenie w zebrańiu co najmniej 2×10^6 komórek CD34+/kg do przeprowadzenia przeszczepu.

Charakterystyka badania	CORAL
Nieprowadzenie mobilizacji (dane z protokołu)	Sposób przedsta wienia wyników n (%)
Kwalifikacja do przeszczepu	Definicja Pacjenci, którzy kwalifikowali się do przeszczepu, powinni spełniać następujące kryteria: wystąpienie CR, CRu lub PR po 3 cyklach chemioterapii z osiągnięciem co najmniej 2×10^6 komórek CD34+/kg i brakiem chorobowego stanu chorobowego. Liczba kwalifikujących się pacjentów została zarejestrowana, nawet jeśli przeszczepu nie przeprowadzono.
	Sposób przedsta wienia wyników n (%)
	Definicja Mobilizację określano jako zbieranie komórek CD 34+ i liczby wykonanych a ferez. Przewidywane pacjenty, u których uzyskana liczba komórek CD34+ mniejszą niż 2×10^6 /kg będą uznane za niepowodzenie.
Mobilizacja (dane z protokołu)	Sposób przedsta wienia wyników n (%)
Przeżycie bez progresji (ang. PFS, progression free survival) (dane z protokołu)	Uwzględni ono dwie definicje PFS: a) Progresję definiuje się jako progresję chłoniaka u pacjentów bez od powie dzi na leczenie lub pacjentów z PR, na wrót choroby u pacjentów z CR lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny bez progresji. Czas przeżycia bez progresji (PFSa) szacowano jako czas od pierwszej randomizacji lub od drugiej randomizacji do daty pierwszej progresji. Różnica między EFS a PFSa polega na tym, że rozpoczęcie nowego leczenia nie jest za liczone jako progresja choroby.

Charakterystyka badania	CORAL
	<p>b) Progresję definiuje się jako progresję chłoniaka u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie lub pacjentów z PR, nawrót choroby u pacjentów z CR lub zgon z powodu chłoniaka.</p> <p>Czas przeżycia bez progresji (PFSb) s zaco wano jako czas od pierwszej randomizacji I ub od drugiej randomizacji do momentu wystąpienia pierwszej progresji. Różnica między EFS a PFSb polega na tym, że rozpoczęcie nowego leczenia i niezwiązane z nim zgony nie są za liczone do progresji. Wszelkie niezwiązane z leczeniem zgony przed wystąpieniem progresji cenzurowano z datą zgonu.</p> <p>Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) o trzeciej linii leczenia nie byłoby rane pod uwagę po nieważ przewidywano iż uzyskane wyniki byłyby mniej wiarygodne [van den Neste 2016, van den Neste 2017].</p>
Sposób przedstawięcia wyników	media na
Definicja	Liczba I odsetek pacjentów, u których zanotowano toksyczność przyjętej terapii
Toksy czność R-ICE I R-DHAP	n (%)
Definicja	Czas do wystąpienia progresji I ub nawrotu choroby – nie podano szczegóło wej definicji
Czas do progresji choroby (TTP, ang. time to progression) I ub nawrotu	media na

Charakterystyka badania	CORAL
<p>Definicja</p> <p>Przeżycie wolne do choroby u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (DFS, a <i>ang. disease-free survival</i>)</p>	<p>DFS definiowano jako czas od pierwszej randomizacji lub od drugiej randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego zdarzenia. Pacjenci, którzy nie doświadczyli zdarzenia w czasie analizy, zostaną cenzurowani w ostatnim dniu oceny choroby.</p> <p>Jako zdarzenie określano: nawrót po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie, zgon z powodu wtórnego nowotworu, zgon z nieznanego przyczyny. Zgon niezwiązany z chorobą lub jej leczeniem u pacjentów z CR nie rozpatrywano jako zdarzenia w kontekście DFS.</p>
<p>Sposób przedstawienia wyników</p>	<p>Media na</p>
<p>Definicja</p> <p>Przeżycie całkowite (OS, <i>ang. overall survival</i>)</p>	<p>Przeżycie całkowite mierzono od daty pierwszej randomizacji lub od drugiej randomizacji do wystąpienia zgonu, niezależnie od jego przyczyny. Pacjenci, u których zgon nie wystąpił w czasie analizy, zostaną cenzurowani w ostatnim dniu, o którym wiadomo, że żył lub w dniu zakończenia badania, jeśli ostatnia data jest późniejsza.</p> <p>W badaniach CORAL L-extension OS definiowano jako czas od nawrotu po ASCT do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep (jako ostatnio przebyta terapia), a u pacjentów, którzy nie przeszczepili się do ASCT, jako czas od niepowodzenia terapii indukcyjnej w ramach CORAL do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.</p>
<p>Sposób przedstawienia wyników</p>	<p>Media na</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	CORAL
Definicja	Nd
Współczynnik przeżycia 1-letniego i 2-letniego	Sposób przedstawienia wyników Nd

12.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (*critical appraisal*) – Kymriah® : efektywność praktyczna

Tabela 50. Charakterystyka badania *Riedell 2019/Riedell 2020*

Charakterystyka badania		
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia
Badanie typu RWE (<i>real world evidence</i>) – retrospektywne dane z 8 ośrodków w USA, w których stosowano tisagenlecleucel komercyjnie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	Pacjenci z nawrotową/oporną postacią agresywnych form nieziarniczych chłoniaków z komórek B (w tym DLBCL) kwalifikujący się do terapii CAR-T	Dorośli pacjenci z B-NHL, w tym DLBCL, którzy otrzymali tisagenlecleucel • nie zdefiniowano
Źródło finansowania: m.in. Novartis, Kite, Bayer, Celgene.		
Ocena wg skali NICE		
Intencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]
Tisagenlecleucel	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR, CR); • zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia (CRS, neurotoksyczność); • zgony 	Okres leczenia/obserwacji (mediana): Brak danych Do badania włączono 79 pacjentów, z czego 75 otrzymało infuzję
		Dane przedstawione w abs trakcie są niewystarczające aby bada nie zostało ocenione w sposób wiarygodny.

Kymnah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

tisagenlecleucel (4 pacjentów zmarło przed podaniem tisa-celu z powodu progresji choroby)		
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		
Parametr	Riedell 2019/ Riedell 2020	
Liczba pacjentów, N	79 (z czego 75 otrzymało infuzję tisa-cel)	
Wiek, mediana (zakres), lata	67 (36; 88)	
Status sprawności wg ECOG 0-1, % pacjentów	94%	
Typ chłoniaka, %	DLBCL	81%
	HGBL	13%
	TFL	6%
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)	4 (2-9)	
Wcześniej przeżyty przeszczep autologiczny, %	23%	
Terapia pomostowa, %	72%	

Tabela 51. Charakterystyka badania Chong 2019

Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Charakterystyka badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie typu RWE (real world experience) – dane z 1 ośrodka w USA zebrane w ramach rzeczywistej praktyki	Pacjenci z DLBCL lub FL (chłoniak grudkowy) kwalifikujący się do terapii CAR-T	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z nawrotową/oporną postacią DLBCL lub FL i leczeni tisagenlecleucel; Pacjenci, u których stwierdzono brak możliwości wyleczenia przy zastosowaniu innych dostępnych metod; 	<ul style="list-style-type: none"> Prognozowana długość życia < 2 lata; Uzyskanie mniej niż całkowitej odpowiedzi na ostatnią terapię. 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano
Źródło finansowania: m.in. Novartis, Roche, Takeda.				
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali NICE	

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

[osoby utracone]	
<ul style="list-style-type: none"> • od powiedź na leczenie (CR); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • czas trwania odpowiedzi (RD, response duration) • wystąpienie nawrotu po 12 m-ach od infuzji (wyniki łącznie dla DLBCL i FL) – nie uwzględniono w niniejszej analizie; • bezpieczeństwo (wyniki łącznie dla DLBCL i FL) – nie uwzględniono w niniejszej analizie 	<p>Okres leczenia/obserwacji (mediana): 49 miesięcy</p> <p>Dane przedstawiłono w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.</p> <p>Do badania włączono 39 pacjentów, w tym 24 z DLBCL i 15 z FL (są dostępne odrębne wyniki).</p>
Tisagenlecleucel w dawce od 1-5 x 10 ⁸ komórek	
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu	
Parametr	Chong 2019
Liczba pacjentów, N	39 (w tym 24 z DLBCL)
Wiek, mediana (zakres), lata	56 (25; 77)
Płeć żeńska, %	41%
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)	5 (2; 10)
Status sprawności wg ECOG, mediana (zakres)	1 (0; 1)
Chłoniak w zaawansowanym stadium, %	78%

Kymniah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Tabela 52. Charakterystyka badania Pasquini 2019_CIBMTR

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie typu RWE (real world experience) – dane z ośrodków w USA zebrano w rejestrze Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy Registry	Pacjenci z DLBCL kwalifikujący się do terapii CAR-T	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z DLBCL, którzy otrzymali tisagenlecleucel w ramach PASS (post-approval safety study); 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano
Źródło finansowania: brak danych.			
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena wg skali NICE
Tisagenlecleucel	<ul style="list-style-type: none"> odpowieź na leczenie (ORR, CR); zdarzenia niepożądane ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia (CRS, neurotoksyczność) 	<p><u>Okres leczenia/obserwacji (mediana):</u> 3 miesiące</p> <p>Dane przedstawił w abstrakcie są niewystarczające aby badać nie zostało ocenione w sposób wiarygodny.</p>	
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	Pasquini 2019		
Liczba pacjentów, N	63, w tym 37 z okresem follow up co najmniej 3 miesiące		
Wiek, mediana (zakres), lata	65 (18; 81)		
Status sprawności >90%, % pacjentów	38%		
Czas od diagnozy do chemioterapii limfodeplecyjnej, mediana	17 m-cy		
Odsetek pacjentów z chorobą aktywną podczas chemioterapii limfodeplecyjnej, %	95%		

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

	Ażjaci	3 (4,3)
	Mieszana	0 (0)
	Nieznana/ Nie raportowano	5 (7,1)
	0	24 (34,3)
	1	33 (47,1)
	2	3 (4,3)
	Nie raportowano	10 (14,3)
	High-grade B-cell lymphoma (z rearanizacją genów MYC, BCL2 i/lub BCL6)	22 (31,4)
	DLBCL	21 (30)
	DLBCL (germinal center B-cell type)	13 (18,6)
	DLBCL (activated B-cell type)	10 (14,3)
	T-cell/histiocytic rich large B-cell lymphoma	2 (2,9)
	Follicular, mixed small cleaved and large cell	1 (1,4)
	Follicular (grade unknown)	1 (1,4)
	brak	51 (72,9)
	Transformacja z innego typu chłoniaka	15 (21,4)
	Transformacja z CLL	4 (5,7)
	I	4 (5,7)
	II	6 (8,6)
	III	14 (20,0)
	IV	23 (32,9)
	autologiczny	16 (22,9)
	allogeniczny	4 (5,7)

Kymniah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

	mediana (zakres)	3 (0; 9)
	0	1 (1,4)
	1	4 (5,7)
	2	12 (17,1)
	≥3	47 (67,1)
	Nie raportowano	6 (8,6)
	Nie powodzenie pierwszej indukcji - oporność	22 (31,4)
	≥2 CR	4 (5,7)
	pierwszy nawrót	18 (25,7)
	drugi nawrót	22 (31,4)
	≥3 nawrót	2 (2,9)
	Nie raportowano/ brak danych	2 (2,9)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)		
Status choroby, n (%)		

Tabela 54. Charakterystyka badania Pennisi 2020

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Badanie typu RWE (real world experience) – dane dla tisa-cel zebra no w warunkach praktyki klinicznej po zatwierdzeniu ocenianej technologii przez FDA	Pacjenci z oporną/nawrotową postacią DLBCL.	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z r/r DLBCL, którzy otrzymali trisagenlecleucel w ramach rzeczywistej praktyki 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano
Źródło finansowania: wynagrodzenie dla badaczy sponsorowały m.in. Novartis, Kite.			
Intencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena wg skali NICE

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Tisagenlecleucel		Okres leczenia/obserwacji (mediana):	
	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane: CRS, ICANS) 	Brak danych	Dane przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby bada nie zostało ocenione w sposób wiarygodny.
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr			Pennisi 2020
Liczba pacjentów, N			13
Wiek, mediana (zakres), lata			71 (45; 85)
Płeć, żeńska/męska, n (%)			8 (62) / 5 (38)
Podtyp choroby, n (%)	transformacja z chłoniaka o powolnym przebiegu w DLBCL, n (%)		6 (46)
	DLBCL <i>de novo</i>		7 (54)
	DLBCL: GCB		5 (38)
	DLBCL: non-GCB		8 (62)
	Niski ego stopnia (I-II)		6 (46)
Status zaawansowania choroby, n (%)	Zaawansowanego stopnia (III-IV)		6 (46)
	Nieznany		1 (8)
	2		4 (31)
	3		2 (15)
	≥4		7 (54)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)			
	Wcześniejszy przeszczep allogeniczny, n (%)		1 (8)
	Wcześniejsza terapia anti-CD19, n (%)		0 (0)

12.2. Graficzne wyniki metaanaliz

Graficzne przedstawienie wyników przeprowadzonych metaanaliz zamieszczono poniżej.

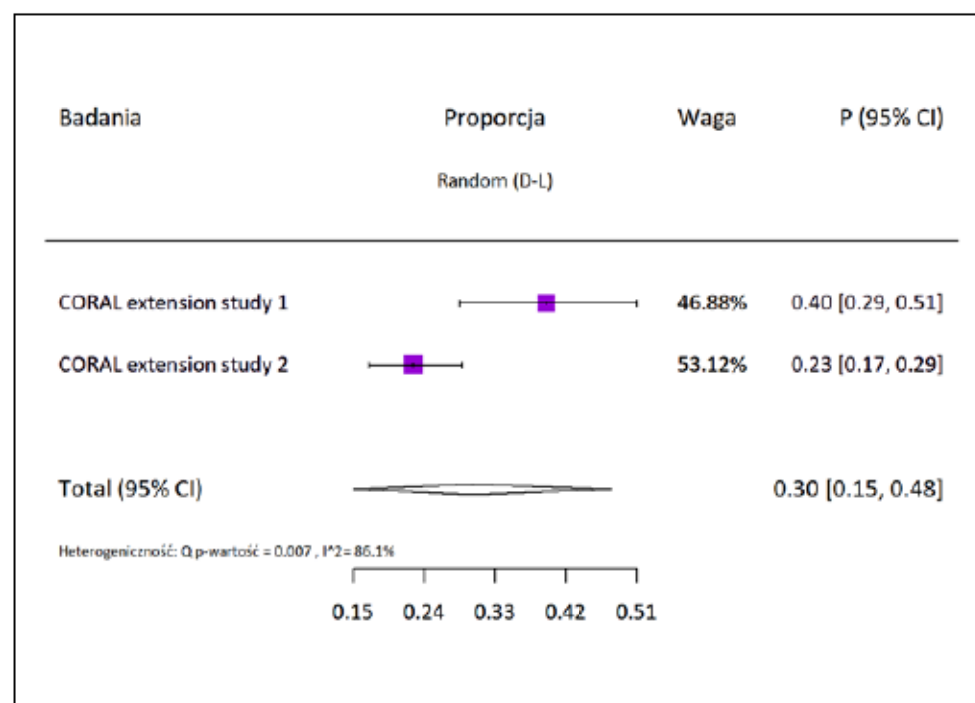
Przeżycie całkowite

Spoolowano dane z CORAL extension study 1 i CORAL extension study 2.

Tabela 55. Prawdopodobieństwo OS w 12 miesiącu – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)

Random model		
Proporcja	LCI	UCI
0,304	0,153	0,480
Test heterogeniczności		
Cochran Q		7,205
Cochran Q p-value		0,007
I ²		86,1%

Wykres 7. Prawdopodobieństwo OS w 12 miesiącu – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)



Wartość I² (86,1%) wskazuje na wystąpienie heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Odpowiedź na leczenie ogółem

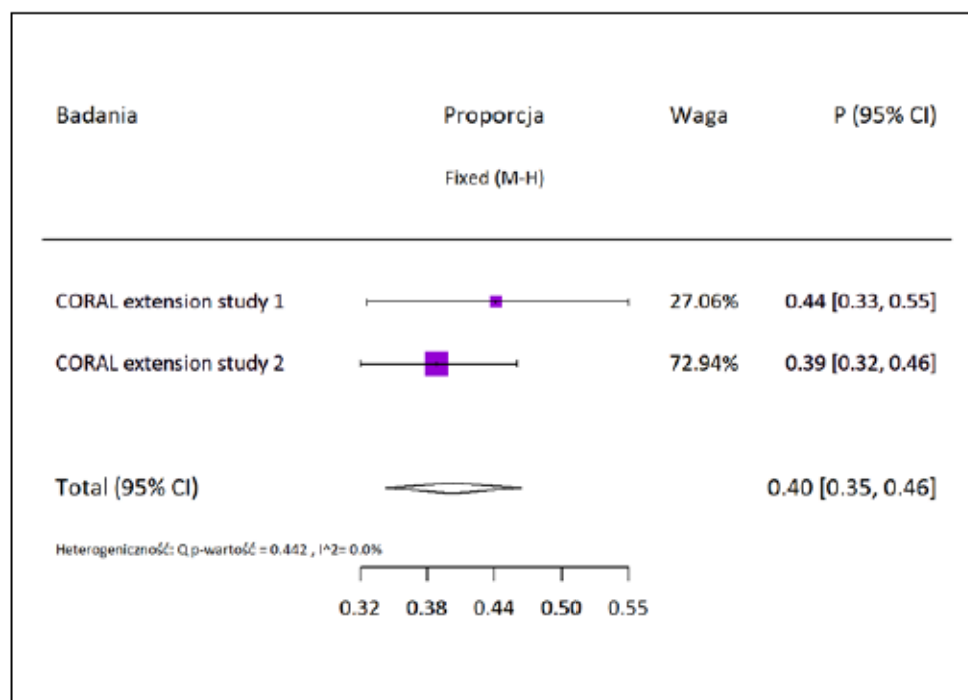
Spoolowano dane z CORAL extension study 1 i CORAL extension study 2.

Tabela 56. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)

Random model		
Proporcja	LCI	UCI
0,403	0,345	0,461

Test heterogeniczności	
Cochran Q	0,592
Cochran Q p-value	0,442
I ²	0,0%

Wykres 8. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) - metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)



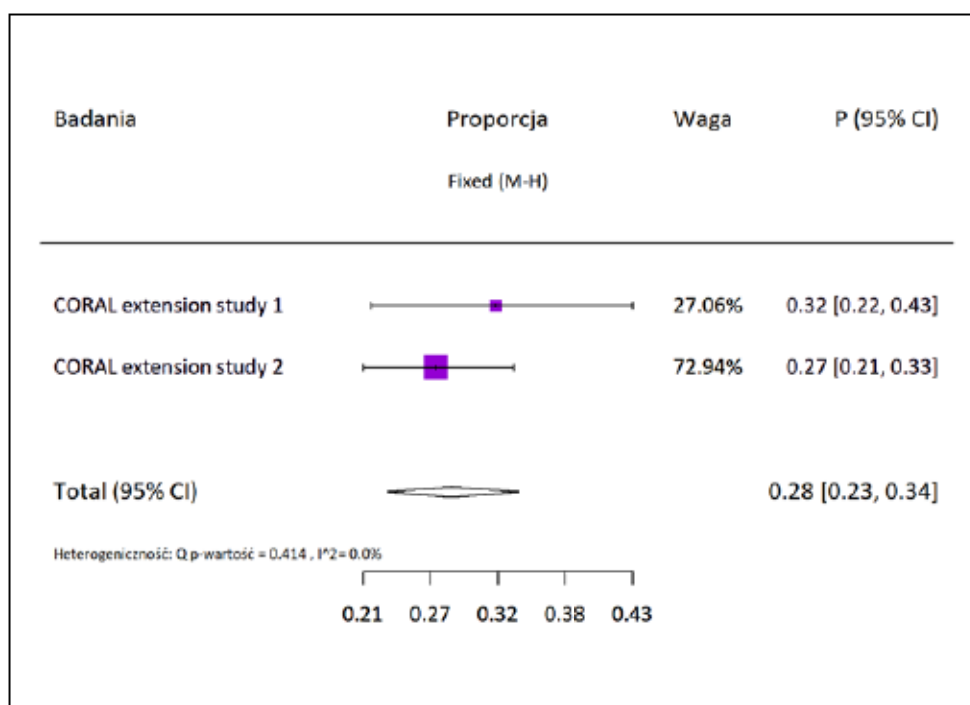
Brak heterogeniczności statystycznej w obrębie metaanalizowanych danych z badań CORAL-extension 1 i CORAL-extension 2.

Całkowita odpowiedź na leczenie

Tabela 57. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)

Random model		
Proporcja	LCI	UCI
0,283	0,232	0,338
Test heterogeniczności		
Cochran Q		0,668
Cochran Q p-value		0,414
I ²		0,0%

Wykres 9. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) - metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)



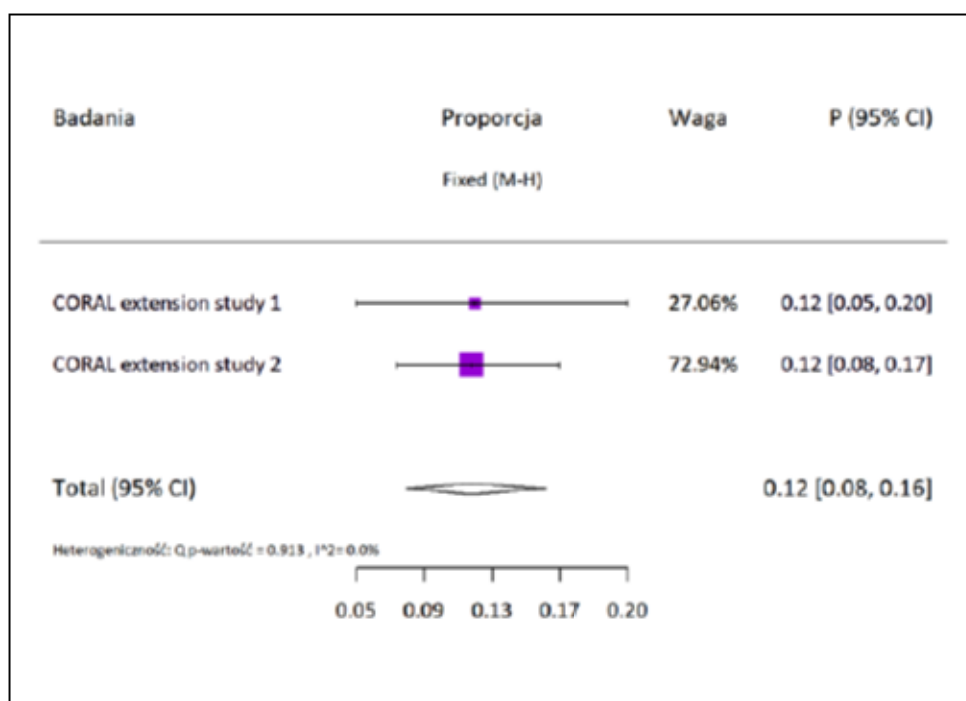
Brak heterogeniczności statystycznej.

Częściowa odpowiedź na leczenie

Tabela 58. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)

Random model		
Proporcja	LCI	UCI
0,118	0,082	0,159
Test heterogeniczności		
Cochran Q		0,012
Cochran Q p-value		0,913
I ²		0,0%

Wykres 10. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) - metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)



Brak heterogeniczności statystycznej.

12.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 59. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [13]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<p>1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?</p> <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie) 				
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Jeśli TAK:</p> <p>Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z poniższych wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wyłączenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędów systematycznego <p>Jeśli TAK:</p> <p>Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z poniższych wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu 				
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?</p> <p>Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT 				
<p>4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?</p> <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język) <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych 				

Kymimah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

- zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie
- przeszukano szarą literaturę w danym temacie
- przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu

5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków niezależnie do konania wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbek badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbek badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu
- wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):

- opis populacji
- opis interwencji
- opis komparatorów
- opis punktów końcowych
- opis metody badań
- szczegółowy opis populacji
- szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)
- opis ośrodków badania
- zakres czasowy okresu obserwacji

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego

z badań włączonych do przeglądu systematycznego?

RoBs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, i
- z nieprawidłiwie losowego przydziału pacjentów do grup, i

Kymiah* (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

- z braku zaślępień pacjentów i oceniających wyniki (nie ekonomiczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny) z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z czynników zakłócających, i
 z błędów selekcji
- Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):
- metody zastosowane do wyznaczenia ekspozycji i wyników, i
 z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?

Jeśli TAK:

- wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?

nRCTs

Jeśli TAK:

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych
 oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna
- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych
 oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna
- autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności
 oraz autorzy przedstawiili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?

Jeśli TAK:

- włączono Je dny e badania RCT z niskim ryzykiem błędu
 /lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?

Kryteria* (tisogenicleucyef) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędów
- /lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?

Jeśli TAK:

- nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach
- /lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu

15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędów publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?

Jeśli TAK:

- przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędów publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu

16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?

Jeśli TAK:

- autorzy raportowali brak konfliktu interesów /lub,
- autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązały potencjalny konflikt interesów

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorówna rzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzoną strategią wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędów systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych za stosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędów systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędów publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 60. Interpretacja oeny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną.	Przeгляд systematyczny zawiera dokładnej wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za nie krytyczną*.	Przeгляд systematyczny może zawierać kilka dni podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenie niekrytycznych.	Przeгляд systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenie niekrytycznych.	Przeгляд systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dołączenia i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Kyminah* (tisagenlecleucel) w leceniu doroslych pacjentow z nawracajacym lub opornym na leczenie chloniakiem rozlanym z duzych komorek B (DLBCL) po dwoch lub wiekszej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywnosci klinicznej

12.4. Ocena jakosci badan włączonych do analizy

Tabela 61. Ocena badan je dnoramiennych w skali NICE

Badania		Punktacja	
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)			
1. Czy badanie bylo wieloosrodkowe?		/8	/8
2. Czy cel (hipoteza) badania zostal jasno okreslony?		/8	/8
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostaly jasno sformulowane?		/8	/8
4. Czy podano jasna definicje punktow koncowych?		/8	/8
5. Czy badanie bylo prospektywne?		/8	/8
6. Czy stwierdzono, ze rekrutacja odbywala sie w sposob konsekwentny?		/8	/8
7. Czy jasno przedstawiono najwazniejsze wyniki badania?		/8	/8
8. Czy przedstawiono analize wynikow w warstwach?		/8	/8
Wynik [pkt.]		/8	/8

Tabela 62. Ocena badan je dnoramiennych w skali NICE- tisagenlecleucel: JULIET (C2201), A2101J (University of Pennsylvania Study)

Badania		JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)		Punktacja	
1. Czy badanie bylo wieloosrodkowe?		1	0
2. Czy cel (hipoteza) badania zostal jasno okreslony?		1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostaly jasno sformulowane?		1	1

Kyminah* (tisogenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Badania	JULIET (C2201)	A2101J (University of Pennsylvania Study)
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja	Punktacja
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1
Wynik [pkt.]	7/8	6/8

Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CORAL zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błąd metody wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niżskie (+)
	Błąd metody ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niżskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wyłączeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawięcia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka, dyskusja, ograniczenia, wnioski

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
6. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004; 328: 1490-1494.
7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. StatMed. 2004, 23: 1351-1375.
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873-890.
10. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, The American Statistician, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
11. Quality assessment for Case series. Nice guidelines (CG3): June 2003 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>)
12. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008
14. [REDACTED]
15. [REDACTED]
16. European Medicines Agency. ICH Topic E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials. Released on January 2001.
17. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. Value Health. 2012;15(6):940-947.
18. National Institute for Health and Care Excellence, Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies - Final appraisal document, 2019, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/documents/final-appraisal-determination-document>
19. https://www.saxinstitute.org.au/wp-content/uploads/CAR-T-Cell-Therapy-Evidence-Check_with-preface-from-NSW-Health.pdf

13.2. Przeglądy systematyczne

20. [REDACTED]

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

13.3. Badania włączone do analizy głównej

Tisagenlecleucel

21. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P., McGuirk, J. P., Jager, U., Jaglowski, S., Andreadis, C., Westin, J. R., Fleury, I., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, P. J., Mielke, S., Magenau, J. M., Holte, H., Pantano, S., Pacaud, L. B., Awasthi, R., Chu, J., Anak, O., Salles, G. and Maziarz, R. T. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019. 380(1):45-56.
22. Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Sustained disease control for adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: an update analysis of JULIET, a global, pivotal, phase 2 trial of tisagenlecleucel, ASH 2018, poster 1684.
23. Awasthi R, Tam CS, Jaeger U, Jaglowski S, Foley SR, Van BK, Wagner-Johnston ND, Kersten MJ, Schuster SJ, Salles GA, Maziarz RT, Anak O, Pacaud LB, Gazi L, Waldron E, Hamilton J, Pruteanu I, Tai F, Mueller KT, Waller EK Clinical pharmacology of CTL019 in patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) *Blood.* 2017; 130. (JULIET)
24. Maziarz RT, Bishop MR, Tam CS, Borchmann P, Jaeger U, McGuirk JP, Waller EK, Jaglowski S, Andreadis C, Foley SR, Fleury I, Mielke S, Westin JR, Ho PJ, Bachanova V, Holte H, Magenau JM, Anak O, Pacaud LB, Guenther S, Zhang J, Rasouliyan L, Tai F, Salles G, Schuster SJ Patient-reported quality of life (QoL) following CTL019 infusion in adult patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) *Blood.* 2017; 130 (JULIET)
25. Maziarz, R. T., Waller, E. K., Jaeger, U., Fleury, I., McGuirk, J., Holte, H., Jaglowski, S., Schuster, S. J., Bishop, M. R., Westin, J. R., Mielke, S., Teshima, T., Bachanova, V., Foley, S. R., Borchmann, P., Salles, G. A., Zhang, J., Tiwari, R., Pacaud, L. B., Ma, Q. and Tam, C. S. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020. 4(4):629-637. (JULIET)
26. Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, Waller EK, Borchmann P, McGuirk J, Jager U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin J, et al Global pivotal phase 2 trial of the CD19-targeted therapy CTL019 in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)-an interim analysis Hematological oncology Conference : 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi Switzerland. 2017; 35: 27 (JULIET)
27. Schuster SJ, Bishop R, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jaeger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Van BK, Kersten MJ, Teshima T, Tobinai K, Corradini P, Anak O, Pacaud LB, Del CC, Awasthi R, Tai F, Salles G, Maziarz RT Primary analysis of juliet: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma *Blood.* 2017; 130 (JULIET)
28. [REDACTED]
29. Borchmann P, Tam CS, Jager U et al., An updated analysis of JULIET, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel in adults patients with relapsed or refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 2018, EHA23, abstract S799 (JULIET)
30. Borchmann P, Tam CS, Jager U et al., An updated analysis of JULIET, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel in adults patients with relapsed or refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 2018, EHA23, abstract S799_prezentacja (JULIET)
31. Andreadis, C., Tam, C. S., Borchmann, P., Jaeger, U., McGuirk, J. P., Holte, H., Waller, E. K., Jaglowski, S., Bishop, M. R., Foley, S. R., Westin, J. R., Fleury, I., Ho, P. J., Mielke, S., Teshima, T., Salles, G. A., Schuster, S. J., Bachanova, V., Maziarz, R. T., Van Besien, K., Izutsu, K., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N. D., Kato, K., Corradini, P., Tiwari, R., Awasthi, R., Lawniczek, T., Eldjerou, L. K. and Kersten, M. J. Correlation of bridging and lymphodepleting chemotherapy with clinical outcomes in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with tisagenlecleucel. *Blood.* 2019. 134.
32. Schuster, S., Bishop, M. R., Tam, C., Borchmann, P., Jaeger, U., Waller, E. K., Holte, H., McGuirk, J. P., Jaglowski, S., Tobinai, K., Andreadis, C., Fleury, I., Mielke, S., Teshima, T., Westin, J. R., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, P. J., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N. D., Kato, K., Kersten, M. J., Van Besien, K., Chu, J., Jary, A., Anak, O., Salles, G. and Maziarz, R. T. T. Updated Analysis of the JULIET Trial: A global, pivotal, phase 2 study of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffused large b-cell lymphoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2019. 25(3):11-12. (JULIET)
33. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C., Borchmann, P., Jaeger, U., Waller, E. K., Holte, H., McGuirk, J. P., Jaglowski, S., Tobinai, K., Andreadis, C., Fleury, I., Mielke, S., Teshima, T., Westin, J. R., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, P., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N. D., Kato, K., Kersten, M., Van Besien, K., Chu, J., Jary, A., Anak, O., Salles, G. and Maziarz, R. T. T. Sustained disease control for adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

lymphoma: An updated analysis of juliet, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel. *Blood*. 2018; 132 (JULIET)

34. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Borchmann, P., Jaeger, U., Waller, E. K., Holte, H., McGuirk, J., Jaglowski, S., Tobinai, K., Andreadis, C., Fleury, I., Mielke, S., Teshima, T., Westin, J. R., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, J., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N., Kato, K., Kersten, M. J., van Besien, K., Chu, J., Jary, A., Anak, O., Salles, G. A. and Maziarz, R. T. Long-Term Follow-up of Tisagenlecleucel in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Analysis of Juliet Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019; 25(3):S20-S21. (JULIET)
35. Levine B, Svoboda J, Nasta SD, Porter D, Chong E, Lacey S, Mahnke Y, Melenhorst J, Chew A, Shah G, Hasskarl J, Wasik M, Landsburg D, Mato A, Garfall A, Frey N, Shaw P, Marcucci K, Shea J, McConville H, Manvar N, O'Rourke M, Lamontagne A, Bersenev A, Zheng Z, Schuster S, June C Chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) induce clinical responses in patients with relapsed or refractory CD19+ lymphomas *Cytotherapy*. 2015; 17(6): S13 (A2101J)
36. Schuster SJ, Svoboda J, Nasta SD, Porter DL, Chong EA, Mahnke Y, Lacey SF, Melenhorst JJ, Chew A, Shah G, Hasskarl J, Litchman M, Wasik MA, Landsburg DJ, Mato AR, Garfall AL, Frey NV, Marcucci KT, Shea J, McConville H, Zheng Z, Levine BL, June CH Phase II a trial of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed or refractory CD19+ lymphomas *Blood*. 2014; 124(21) (A2101J)
37. Schuster SJ, Svoboda J, Nasta SD, Porter DL, Chong EA, Landsburg DJ, Mato AR, Lacey SF, Melenhorst JJ, Chew A, Hasskarl J, Shah GD, Wasik MA, Marcucci KT, Zheng Z, Levine BL, June CH Sustained remissions following chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed or refractory CD19+ lymphomas *Blood*. 2015; 126(23): 183 (A2101J)
38. Schuster SJ, Svoboda J, Nasta SD, Porter DL, Chong EA, Thvedt RE, Mato AR, Landsburg DJ, Hasskarl J, Shah GD, Lacey SF, Melenhorst JJ, Chew A, Wasik MA, Marcucci K, Zheng Z, Levine B, June CH Phase II trial of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 in relapsed/refractory diffuse large B cell, follicular, and mantle cell lymphomas *Hematol Oncol*. 2015; 33: 175 –176 (A2101J)
39. Schuster SJ, Svoboda J, Nasta S, Porter DL, Mato A, Shah GD, Landsburg DJ, Chong EA, Lacey SF, Melenhorst JJ, Chew A, Hasskarl J, Shah NN, Wasik MA, Marcucci K, Zheng Z, Levine B, June CH Phase IIa trial of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed or refractory CD19+ lymphomas *J Clin Oncol*. 2015; 33(15) (A2101J)
40. Schuster SJ, Svoboda J, Nasta SD, Chong EA, Winchell N, Landsburg DJ, Porter DL, Mato AR, Strauser HT, Schrank-Hacker AM, Wasik MA, Lacey SF, Melenhorst JJ, Chew A, Hasskarl J, Marcucci KT, Levine BL, June CH Treatment with chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) result in durable remissions in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphomas of germinal center and non-germinal center origin, "double hit" diffuse large B cell lymphomas, and transformed follicular to diffuse large B cell lymphomas *Blood*. 2016; 128(22) (A2101J)
41. Schuster SJ, Svoboda J, Nasta S, Chong EA, Porter DL, Landsburg DJ, Mato AR, Bhoj VG, Milone M, Lacey SF, Strelec LE, Zhou AY, Melenhorst JJ, Chew A, Hasskarl J, Wasik MA, Marcucci K, Zheng Z, Levine B, June CH Recovery of humoral immunity in patients with durable complete responses following chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) *J Clin Oncol*. 2016; 34 (A2101J)
42. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, Wasik M, Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL, June CH Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2545 –2554 (A2101J)

Interwencja alternatywna

43. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al., Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study, *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 216–221 (CORAL-extension study 1).
44. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al., Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study *Bone Marrow Transplantation* (2016) 51, 51–57 (CORAL-extension study 2).
45. van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Trneny M, Milpied N, Radford JA, Ketterer N, Shpilberg O, D'hrsen U, et al Outcomes in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients relapsing after autologous stem cell transplantation (ASCT): an analysis of patients included in the coral study *Blood*. 2015; 126: 517 (CORAL).

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie liniach leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

46. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh GD, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Briere J, Moskowitz CH, Schmitz N Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era J Clin Oncol. 2010; 28(27): 4184-4190 (CORAL).
47. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al., Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20_ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL).
48. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Ma D, Trneny M, Hagberg H, Linch DC, Shpilberg O, Ketterer N, Glass B, et al R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by stem cell transplantation and maintenance treatment with rituximab or not: first interim analysis on 200 patients. CORAL study Blood. 2007; 110: 159a (CORAL).
49. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Bosly A, Shpilberg O, Ketterer N, Moskowitz C, et al R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study Journal of clinical oncology. 2009; 27: 436 (CORAL).
50. Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trneny M, Bosly A, Shpilberg O, Hagberg H, Ketterer N, et al Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): coral final report Annals of oncology. 2011; 22: 107 (CORAL).
51. Gisselbrecht C, Glass B, Laurent G, Gill DS, Linch MD, Trneny M, Bron D, Shpilberg O, Hagberg H, Bargetzi M, et al Maintenance with rituximab after autologous stem cell transplantation in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): CORAL final analysis Journal of clinical oncology. 2011; 29 (CORAL).
52. Hagberg H, Gisselbrecht C Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study Ann Oncol. 2006; 17 Suppl 4: iv31 - iv32 (CORAL).
53. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S, Trougouboff P, Boudova L, Ysebaert L, Soulier J, Chevalier C, Bron D, Schmitz N, Gaulard P, Houlgatte R, Gisselbrecht C The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study J Clin Oncol. 2011; 29(31): 4079 - 4087 (CORAL).

Analiza efektywności praktycznej

54. Riedell, P. A., Walling, C., Nastoupil, L. J., Pennisi, M., Maziarz, R. T., McGuirk, J. P., Oluwole, O. O., Bachanova, V., Hwang, W. T., Schuster, S. J., Perales, M. A., Bishop, M. R. and Porter, D. L. A multicenter retrospective analysis of clinical outcomes, toxicities, and patterns of use in institutions utilizing commercial axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas. Blood. 2019. 134.
55. Riedell, P. A., Walling, C., Nastoupil, L. J., Pennisi, M., Maziarz, R. T., McGuirk, J. P., Oluwole, O. O., Bachanova, V., Hwang, W. T., Schuster, S. J., Perales, M., Bishop, M. R. and Porter, D. L. A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020. 26(3):S41-S42.
56. Pennisi, M., Jain, T., Mead, E., Santomasso, B., Silverberg, M. L., Batlevi, Y., Shouval, R., Devlin, S. M., Batlevi, C. W., Brentjens, R., Dahi, P. B., Diamonte, C., Giralto, S. A., Halton, E., Maloy, M. A., Palomba, M. L., Sanchez-Escamilla, M., Sauter, C. S., Scordo, M., Shah, G. L., Park, J. H. and Perales, M. Comparing CAR T Cells Toxicities Grading Systems: Application of Astct Grading System and Implications for Management. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020. 26(3):S40-S41.
57. Pasquini, M., Hu, Z. H., Zhang, Y., Grupp, S., Hematti, P., Jaglowski, S., Keating, A., Nikiforow, S., Philips, C., Pulsipher, M., Shah, S., Steinert, P., Yanik, G., Wang, H., Horowitz, M. and Bleikardt, E. Real World Experience of Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cells Targeting CD19 in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Using the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019. 19(S267).
58. Jaglowski, S., Hu, Z. H., Zhang, Y., Kamdar, M., Ghosh, M., Lulla, P., Sasine, J., Perales, M. A., Hematti, P., Nikiforow, S., Steinert, P., Jeschke, M., Yi, L., Chawla, R., Pacaud, L., Horowitz, M. M., Bleickardt, E. and Pasquini, M. C. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Real world experience from the center for international blood & marrow transplant research (CIBMTR) cellular therapy (CT) registry. Blood. 2019. 134.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

59. Chong, E. A., Svoboda, J., Nasta, S. D., Landsburg, D. J., Winchell, N., Chong, E. R., Porter, D., Levine, B., June, C. H. and Schuster, S. J. CD19-directed car T cell therapy (CTL019) for relapsed/refractory diffuse large B-cell and follicular lymphomas: Four year outcomes. *Hematological Oncology*. 2019. 37(137-138).

13.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

60. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
61. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
62. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
63. European Medicine Agency <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 30 marca 2020 r.]
64. Food and Drug Agency <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 30 marca 2020 r.]
65. Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych <http://www.urpl.gov.pl> [data przeszukiwania bazy: 30 marca 2020 r.]
66. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency [data przeszukiwania bazy: 30 marca 2020 r.]
67. Uppsala Monitoring Center <https://www.who-umc.org/> [data przeszukiwania bazy: 30 marca 2020 r.]
68. Charakterystyka produktu leczniczego Kymriah[®]
69. EMA, List of medicinal products under additional monitoring, 26 September 2018, EMA/245297/2013 Rev.59; Inspections & Human Medicines Pharmacovigilance, https://www.ema.europa.eu/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf
70. Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah[®], https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

13.5. Badania wyłączone z analizy głównej

Tisagenlecleucel

71. Singh N, Shi J, June CH, Ruella M Genome-Editing Technologies in Adoptive T Cell Immunotherapy for Cancer *Curr Hematol Malig Rep*. 2017; 12(6): 522 – 529. (nieadekwatny cel badania)
72. Young PA, Yamada RE, Trinh KR, Vasuthasawat A, De OS, Yamada DH, Morrison SL, Timmerman JM Activity of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Against B Cell Lymphoma Is Enhanced by Antibody-Targeted Interferon-Alpha J *Interferon Cytokine Res*. 2018; 38(6): 239 – 254. (nieadekwatny cel badania)
73. Sparano J, Value in Using CAR T Cells for DLBCL *Cancer Discov*. 2018; 8(2): 131 – 132. (opracowanie wtórne)
74. Arabi F, Torabi-Rahvar M, Shariati A, Ahmadbeigi N, Naderi M Antigenic targets of CAR T Cell Therapy. A retrospective view on clinical trials *Exp Cell Res*. 2018; 369(1): 1 – 10. (nieadekwatna interwencja)
75. Chow VA, Shadman M, Gopal AK Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma *Blood*. 2018; 132(8): 777 – 781. (przegląd niesystematyczny)
76. Ding L, Hu Y, Zhao K, Wei G, Wu W, Wu Z, Xiao L, Huang H Pleural cavity cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy: A case report *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(7): e9992. (nieadekwatny typ badania)
77. Ghobadi A Chimeric antigen receptor T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma *Curr Res Transl Medicine*. 2018; 66(2): 43 – 49. (opracowanie wtórne)
78. Havard R, Stephens DM Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies: Harnessing the Power of the Immune System to Fight Diffuse Large B Cell Lymphoma *Curr Hematol Malig Rep*. 2018. (przegląd niesystematyczny)

79. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Riddell SR, Maloney DG, Boeckh M, Turtle CJ Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy *Blood*. 2018; 131(1): 121 – 130. (nieadekwatna populacja)
80. Hu Y, Wu Z, Yu J, Wang J, Wei G, Wu W, Luo Y, Shi J, Xiao L, Huang H Efficacy of CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells in the treatment of relapsed extramedullary B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) *J Clin Oncol*. 2017; 35(15). (nieadekwatny typ badania)
81. Hu Y, Wang J, Pu C, Zhao K, Cui Q, Wei G, Wu W, Xiao L, Xiao Y, Wang J, Wu Z, Huang H Delayed Terminal Ileal Perforation in a Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma Patient with Rapid Remission Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy *Cancer Res Treat*. 2018; 50(4): 1462 – 1466. (nieadekwatny typ badania)
82. Jain MD, Davila ML Concise Review: Emerging Principles from the Clinical Application of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies for B Cell Malignancies *Stem Cells*. 2018; 36(1): 36 – 44. (przegląd niesystematyczny)
83. Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman S, Wilson WH, Spaner D, Devillier L, Carpenter R, Nathan D-A, Maric I, Morgan RA, Rosenberg SA B-cell depletion, remissions of malignancy, and cytokine-associated toxicity in a clinical trial of t cells genetically-engineered to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor *Blood*. 2011; 118(21). (nieadekwatna populacja)
84. Kochenderfer JN, Kassim SH, Somerville R, Dudley ME, Carpenter RO, Lu L, Feldman SA, Morton KE, Toomey MA, Rosenberg SA Treatment of chemotherapy-refractory B-cell malignancies with anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells *Mol Ther*. 2014; 22: S295. (nieadekwatna populacja)
85. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, Xue A, Goff SL, Yang JC, Sherry RM, Klebanoff CA, Kammula US, Sherman M, Perez A, Yuan CM, Feldman T, Friedberg JW, Roschewski MJ, Feldman SA, McIntyre L, Toomey MA, Rosenberg SA Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1803 – 1813. (nieadekwatna interwencja)
86. Maher J Clinical immunotherapy of B-cell malignancy using CD19-targeted CAR T-cells *Curr Gene Ther*. 2014; 14(1): 35 – 43. (przegląd niesystematyczny)
87. Mahmoudjafari Z, Hawks KG, Hsieh AA, Plesca D, Gatwood KS, Culos KA American Society for Blood and Marrow Transplantation Pharmacy Special Interest Group Survey on Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Administrative, Logistic, and Toxicity Management Practices in the United States *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018. (nieadekwatny cel badania)
88. Nair R, Neelapu SS The promise of CAR T-cell therapy in aggressive B-cell lymphoma *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018; 31(3): 293 – 298. (przegląd niesystematyczny)
89. Quintas-Cardama A CD19 directed CAR T cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma *Oncotarget*. 2018; 9(52): 29843 – 29844. (opracowanie wtórne)
90. Xu XJ, Zhao HZ, Tang YM Efficacy and safety of adoptive immunotherapy using anti-CD19 chimeric antigen receptor transduced T-cells: a systematic review of phase I clinical trials *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(2): 255 – 260. (nieadekwatna populacja)
91. Abramson, J. S. Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transfus Med Rev*. 2020. 34(1):29-33. (przegląd niesystematyczny)
92. Ali, S., Kjekken, R., Niederlaender, C., Markey, G., Saunders, T. S., Opsata, M., Moltu, K., Bremnes, B., Gronvik, E., Muusse, M., Hakonsen, G. D., Skibeli, V., Kalland, M. E., Wang, I., Buajordet, I., Urbaniak, A., Johnston, J., Rantell, K., Kerwash, E., Schuessler-Lenz, M., Salmonson, T., Bergh, J., Gisselbrecht, C., Tzogani, K., Papadouli, I. and Pignatti, F. The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2019. (przegląd niesystematyczny)
93. Alvi, R. M., Frigault, M. J., Fradley, M. G., Jain, M. D., Mahmood, S. S., Awadalla, M., Lee, D. H., Zlotoff, D. A., Zhang L., Drobni, Z. D., Hassan, M. Z. O., Bassily, E., Rhea, I., Ismail-Khan, R., Mulligan, C. P., Banerji, D., Lazaryan, A., Shah, B. D., Rokicki, A., Raje, N., Chavez, J. C., Abramson, J., Locke, F. L. and Neilan, T. G. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019. 74(25):3099-3108. (nieadekwatna interwencja)
94. Cao, J. X., Gao, W. J., You, J., Wu, L. H., Liu, J. L. and Wang, Z. X. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Cytotherapy*. 2019. 21(7):769-781. (nieadekwatna populacja)
95. Chavez, J. C., Bachmeier, C. and Kharfan-Dabaja, M. A. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol*. 2019. 10(2040620719841581. (przegląd niesystematyczny)

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

96. Cordeiro, A., Bezerra, E. D., Hirayama, A. V., Hill, J. A., Wu, Q. V., Voutsinas, J., Sorror, M. L., Turtle, C. J., Maloney, D. G. and Bar, M. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020. 26(1):26-33. (nieadekwatna populacja)
97. Havard, R. and Stephens, D. M. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies: Harnessing the Power of the Immune System to Fight Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018. 13(6):534-542. (przegląd niesystematyczny)
98. Hopfinger, G., Jager, U. and Worel, N. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope. *Hemasphere.* 2019. 3(2):e185. (przegląd niesystematyczny)
99. Levin, A. and Shah, N. N. Chimeric antigen receptor modified T cell therapy in B cell non-Hodgkin lymphomas. *Am J Hematol.* 2019. 94(S1):S18-s23. (przegląd niesystematyczny)
100. Li, C., Zhang, Y., Zhang, C., Chen, J., Lou, X., Chen, X., Kang, L., Xu, N., Li, M., Tan, J., Sun, X., Zhou, J., Yang, Z., Zong X., Wang, P., Xu, T., Qu, C., Huang, H., Jin, Z., Yu, L. and Wu, D. Comparison of CART19 and autologous stem-cell transplantation for refractory/relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *JCI Insight.* 2019. 5(10.1172/jci.insight.130195 (nieadekwatna populacja)
101. Mahmoudjafari, Z., Strohm, C., Divine, C. L., Morrison, C., Winters, E. and McGuirk, J. Timeline from Referral to Admission for CAR-T Infusion: A Single Institution Experience in an Academic Medical Center. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019. 25(3):S287-S288. (nieadekwatny cel badania)
102. Seif, M., Einsele, H. and Loffler, J. CAR T Cells Beyond Cancer: Hope for Immunomodulatory Therapy of Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2019. 10(2711. (opracowanie poglądowe)
103. Zavras, P. D., Wang, Y., Gandhi, A., Lontos, K. and Delgoffe, G. M. Evaluating tisagenlecleucel and its potential in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: evidence to date. *Onco Targets Ther.* 2019. 12(4543-4554. (przegląd niesystematyczny)
104. Anand, K., Burns, E., Sano, D., Pingali, S. R., Westin, J., Nastoupil, L. J., Lee, H. J., Samaniego, F., Parmar, S., Wang, M., Hawkins, M., Adkins, S., Fayad, L., Steiner, R., Nair, R., Ahmed, S., Fowler, N. H., Neelapu, S. S. and Iyer, S. P. Comprehensive report of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) associated nonrelapse mortality (CAR-T-NRM) from FAERS. *Journal of Clinical Oncology.* 2019. 37. (nieadekwatna populacja)
105. Awasthi, R., Pacaud, L., Waldron, E., Tam, C. S., Jager, U., Borchmann, P., Jaglowski, S., Foley, S. R., van Besien, K., Wagner-Johnston, N. D., Kersten, M. J., Schuster, S. J., Salles, G., Maziarz, R. T., Anak, O., Del Corral, C., Chu, J., Gershgorin, I., Pruteanu-Malinici, I., Chakraborty, A., Mueller, K. T. and Waller, E. K. Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv.* 2020. 4(3):560-572. (nieadekwatne cel/punkty końcowe)
106. Bachanova, V., Tam, C. S., Borchmann, P., Jaeger, U., McGuirk, J. P., Holte, H., Waller, E. K., Jaglowski, S., Bishop, M. R., Andreadis, C., Foley, S. R., Westin, J. R., Fleury, I., Ho, P. J., Mielke, S., Teshima, T., Salles, G., Schuster, S. J., Maziarz, R. T., Van Besien, K., Izutsu, K., Kersten, M. J., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N. D., Kato, K., Corradini, P., Chu, J., Gershgorin, I., Choquette, T., Pacaud, L. B. and Jeschke, M. Impact of tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy product attributes on clinical outcomes in adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL). *Blood.* 2019. 134 (nieadekwatne cel/punkty końcowe)
107. Bachanova, V., Westin, J., Tam, C., Borchmann, P., Jaeger, U., McGuirk, J., Holte, H., Waller, E., Jaglowski, S., Bishop, M., Andreadis, C., Foley, S. R., Fleury, I., Teshima, T., Mielke, S., Salles, G., Ho, P. J., Izutsu, K., Maziarz, R., Van Besien, K., Kersten, M. J., Wagner-Johnston, N., Kato, K., Corradini, P., Han, X., Agoulnik, S., Chu, J., Eldjerou, L., Pacaud, L. and Schuster, S. Correlative Analyses of Cytokine Release Syndrome and Neurological Events in Tisagenlecleucel-Treated Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2019. 19(S251-S252. (nieadekwatny cel/punkty końcowe)
108. Bachanova, V., Westin, J., Tam, C., Borchmann, P., Jaeger, U., McGuirk, J., Holte, H., Waller, E., Jaglowski, S., Bishop, M., Andreadis, C., Foley, S. R., Fleury, I., Teshima, T., Mielke, S., Salles, G., Ho, P. J., Izutsu, K., Maziarz, R., Van Besien, K., Kersten, M. J., Wagner-Johnston, N., Kato, K., Corradini, P., Han, X., Agoulnik, S., Chu, J., Eldjerou, L., Pacaud, L. and Schuster, S. Correlative analyses of cytokine release syndrome and neurological events in tisagenlecleucel-treated relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients. *Hematological Oncology.* 2019. 37(308-310. (nieadekwatny cel/punkty końcowe)
109. Bishop, M., Flinn, I., Borchmann, P., Jaeger, U., Westin, J., Hamad, N., Purtill, D., Greil, R., Thomas, S., Teshima, T. and et al. Belinda: a phase 3 study evaluating the safety and efficacy of tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2019. 7 (brak wyników)
110. Burns, E., Anand, K., Westin, J. R., Pingali, S. R. K., Ensor, J., Sano, D., Nastoupil, L. J., Lee, H. J., Nieto, Y., Khoufi, I. F., Samaniego, F., Parmar, S., Wang, M., Hawkins, M., Adkins, S., Fayad, L. E., Steiner, R. E., Nair, R., Ahmed, S., Fowler, N. H., Neelapu, S. S. and Iyer, S. P. Comparative review of 30 day non-relapse mortality (NRM) in Bcell

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

- lymphomas associated with anti-cd19 chimeric antigen receptor t-cells (car-t) from FDA database, clinical studies, and MD Anderson. *Blood*. 2019. 134 (nieadekwatna populacja)
111. Gajra, A., Zettler, M. E., Phillips, E. G., Klink, A. J., Kish, J. K., Mehta, S. and Feinberg, B. Neurological adverse events following CAR-T cell therapy: A real-world analysis of adult patients treated with axicabtagene ciloleucel or tisagenlecleucel. *Blood*. 2019. 134 (nieadekwatna interwencja)
 112. Goldkuhle, M., Ernst, M., Estcourt, L. J., Borchmann, P., Monsef, I. and Skoetz, N. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. 6 (brak wyników)
 113. Gupta, S., Seethapathy, H., Strohhahn, I. A., Frigault, M. J., O'Donnell, E. K., Jacobson, C. A., Motwani, S. S., Parikh, S. M., Curhan, G. C., Reynolds, K. L., Leaf, D. E. and Sise, M. E. Acute Kidney Injury and Electrolyte Abnormalities After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am J Kidney Dis*. 2020. (nieadekwatna interwencja)
 114. Gutgarts, V., Jain, T., Zheng, J., Maloy, M. A., Ruiz, J. D., Pennisi, M., Jaimes, E. A., Perales, M. and Sathick, I. J. Renal Effects and Recovery in Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020. 26(3):S267. (nieadekwatna interwencja)
 115. Jaeger, U., Tam, C., Borchmann, P., McGuirk, J., Holte, H., Waller, E., Jaglowski, S., Andreadis, C., Foley, S. R., Fleury, I., Westin, J., Teshima, T., Mielke, S., Salles, G., Ho, P. J., Izutsu, K., Schuster, S., Bachanova, V., Maziarz R., Van Besien, K., Kersten, M. J., Wagner-Johnston, N., Kato, K., Corradini, P., Tiwari, R., Forcina, A., Pacaud, L. and Bishop, M. Intravenous immunoglobulin therapy use in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with tisagenlecleucel in the Juliet trial. *Hematological Oncology*. 2019. 37(505-507. (nieadekwatny cel badania)
 116. Kittai, A. S., Gordon, M. J., Mian, A., Fitzgerald, L., Bishop, J., Stephens, D. M., Nagle, S. J., Hill, B. T. and Danilov, A. Comorbidities predict inferior survival in patients receiving CAR T-cell therapy for relapsed/refractory DLBCL: A multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2019. 134 (nieadekwatna interwencja)
 117. LaRiviere, M. J., Wright, C. M., Arscott, W. T., Miller, D., Weber, E., Landsburg, D. J., Svoboda, J., Nasta, S. D., Gerson, J. N., Chong, E. A., Schuster, S., Maity, A. and Plataras, J. P. Induction Radiation Prior to Commercial Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2019. 105(1):S66. (nieadekwatna interwencja)
 118. Lin, R. J., Lobaugh, S. M., Pennisi, M., Chan, J. T., Batlevi, Y., Ruiz, J. D., Elko, T. A., Maloy, M. A., Batlevi, C. L., Dahi, P. B., Giral, S. A., Mead, E., Noy, A., Palomba, M. L., Santomaso, B., Sauter, C. S., Scordo, M., Shah, G. L., Korc-Grodzicki, B., Kim, S. J., Silverberg, M. L., Brooklyn, C. A., Devlin, S. M. and Perales, M. A. Impact and safety of chimeric antigen receptor t cell therapy in vulnerable older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019. 134 (nieadekwatna interwencja)
 119. Maloney, D. G., Liu, F. F., Nientker, L., Alleman, C., Hutton, B. and Garcia, J. Systematic literature review of the clinical evidence in relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019. 134 (nieadekwatna populacja)
 120. Maziarz, R. T., Schuster, S. J., Ericson, S. G., Rusch, E. S., Signorovitch, J., Li, J., Romanov, V. V., Maloney, D. G. and Locke, F. L. Cytokine release syndrome and neurotoxicity by baseline tumor burden in adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with tisagenlecleucel. *Hematological Oncology*. 2019. 37(307. (nieadekwatny cel/punkty końcowe)
 121. Maziarz, R. T., Schuster, S. J., Romanov, V. V., Rusch, E. S., Signorovitch, J., Ericson, S. G., Maloney, D. G. and Locke, F. L. Grading of neurotoxicity in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) receiving tisagenlecleucel treatment in the juliet study. *Blood*. 2018. 132 (opracowanie wtórne, retrospektywna ocena bezpieczeństwa)
 122. Nahas, G. R., Komanduri, K. V., Pereira, D., Goodman, M., Jimenez, A. M., Beitinjaneh, A., Wang, T. P. and Lekakis, L. J. Incidence and risk factors associated with a syndrome of persistent cytopenias after CAR-T cell therapy (PCTT). *Leuk Lymphoma*. 2019. 1-4. (nieadekwatna interwencja)
 123. Pennisi, M., Jain, T., Mead, E., Santomaso, B., Silverberg, M. L., Batlevi, Y., Shouval, R., Maloy, M. A., Devlin, S. M., Batlevi, C. L. and et al. Comparing gradings of immune effector cells toxicities: application of astct consensus grading system and implications for clinical management. *Blood*. 2019. 134 (dane cząstkowe)
 124. Pennisi, M., Jain, T., Santomaso, B. D., Mead, E., Wudhikarn, K., Silverberg, M. L., Batlevi, Y., Shouval, R., Devlin, S. M., Batlevi, C., Brentjens, R. J., Dahi, P. B., Diamonte, C., Giral, S., Halton, E. F., Maloy, M., Palomba, M. L., Sanchez-Escamilla, M., Sauter, C. S., Scordo, M., Shah, G., Park, J. H. and Perales, M. A. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv*. 2020. 4(4):676-686. (dane cząstkowe)

125. Pennisi, M., Sanchez-Escamilla, M., Flynn, J., Maloy, M. A., Silverberg, M. L., Batlevi, Y., Shouval, R., Batlevi, C. L., Brentjens, R. J., Devlin, S. M., Dahi, P. B., Diamonte, C., Giralto, S. A., Halton, E., Jain, T., Mead, E., Palomba, M. L., Santomasso, B., Sauter, C. S., Scordo, M., Shah, G. L., Park, J. H. and Perales, M. A. Easix and modified-easix are early predictors of severe cytokine release syndrome and neurotoxicity in patients treated with chimeric antigen receptor T cells. *Blood*. 2019. 134(dane cząstkowe)
126. Prieto-García, L., Alcoceba, M., Pérez-López, E., López-Corral, L., Delgado, M., Sánchez-Guijo, F., Martín, A., Navarro-Bailón, A., Baile, M., López-Parra, M., Tamayo, P., Gutiérrez, N. C., Vázquez, L., Cabrero, M., Martín, A. and Caballero, D. CAR T-cells are arriving. is allogeneic transplant an obsolete approach for De novo/transformed dlbcl in the CAR T-cells era? Long-term follow-up of a single centre unit. *Hematological Oncology*. 2019. 37(508-509. (nieadekwatna interwencja)
127. Prinz, J., Gödel, P., Shimabukuro-Vornhagen, A., VonBergwelt-Baildon, M., Kochanek, M., Borchmann, P. and Böll, B. Immune-related toxicity syndromes in patients treated with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Oncology Research and Treatment*. 2018. 41(87. (dane cząstkowe)
128. Ruark, J., Mullane, E., Cleary, N., Cordeiro, A., Bezerra, E. D., Wu, V., Voutsinas, J., Shaw, B. E., Flynn, K. E., Lee, S. J., Turtle, C. J., Maloney, D. G., Fann, J. R. and Bar, M. Patient-Reported Neuropsychiatric Outcomes of Long-Term Survivors after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020. 26(1):34-43. (nieadekwatna populacja)
129. Schuster, S., Maziarz, R., Ericson, S., Rusch, E., Signorovitch, J., Li, J., Romanov, V., Locke, F. and Maloney, D. Analyses of cytokine release syndrome and neurotoxicity by age and lymphodepleting chemotherapy use in adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with tisagenlecleucel. *HemaSphere*. 2019. 3(104-105. (nieadekwatny cel/punkty końcowe)
130. Schuster, S. J. Tisagenlecleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Reply. *N Engl J Med*. 2019. 380(16):1586. (nieadekwatny typ publikacji)
131. Schuster, S. J., Maziarz, R. T., Ericson, S. G., Rusch, E. S., Signorovitch, J., Romanov, V. V., Locke, F. L. and Maloney, D. G. Consensus grading of cytokine release syndrome (CRS) in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) treated with tisagenlecleucel on the juliet study. *Blood*. 2018. 132 (nieadekwatny cel badania)
132. Schwartz, J. D. Tisagenlecleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019. 380(16):1585-1586. (nieadekwatny typ publikacji)
133. Sen, P., Saadeh, B. and Loh, E. PCN30 Role of CAR-T cells therapy in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Value in Health*. 2019. 22(S440-S441. (przegląd niesystematyczny)
134. Shaefer, A., Saygin, C., Maakaron, J., Hoelscher, T., Purdin, Z., Robinson, J., Lamprecht, M., Penza, S., Brammer, J. E., Efebera, Y. A., Benson, D. M., Vasu, S., Mims, A., Blaser, B., Choe, H., Larkin, K., Long, M., Rosko, A., Grieselhuber, N., Wall, S., Jaglowski, S. and William, B. M. Cytopenias after Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T) Infusion; Patterns and Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019. 25(3):S171. (nieadekwatna interwencja)
135. Singh, H. and Arora, H. Car-t gene therapy induced cytokine release syndrome and its association with the risk of mortality: A us FDA adverse event reporting system (FAERS) database analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2019. 27(1):S260-S261. (nieadekwatna populacja)
136. Svoboda, J., Ballard, H. J., Chong, E. A., LaRose, M. I., Bair, S. M., Namoglu, E. C., Hughes, M. E., Nasta, S. D., Landsburg, D. J., Barta, S. K., Gerson, J. N., Weber, E., Walling, C., Ruela, M., Frey, N. V., Porter, D. L. and Schuster, S. J. Use of bendamustine for lymphodepletion before tisagenlecleucel (anti-CD19 CAR T cells) for aggressive B-cell lymphomas. *Blood*. 2019. 134 (nieadekwatna populacja)
137. Tam, C. S., Waller, E. K., Jaeger, U., Fleury, I., McGuirk, J., Holte, H., Jaglowski, S., Schuster, S. J., Bishop, M. R., Westin, J. R., Teshima, T., Bachanova, V., Foley, S. R., Borchmann, P., Salles, G. A., Anak, O., Zhang, J., Tiwari, R., Pacaud, L. B., Ma, Q. and Maziarz, R. T. Prolonged Improvement in Patient Reported Quality of Life (QoL) Following Tisagenlecleucel Infusion in Adult Patients (pts) with Relapsed/Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): 19-Month Follow-up (FU) of the Juliet Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019. 25(3):S181-S182. (dane cząstkowe)
138. Thieblemont, C., Le Gouill, S., Di Blasi, R., Cartron, G., Morschhauser, F., Bachy, E., Paillasa, J., Bernard, S., Tessoulin, B., Gastine, T., Fegueux, N., Kanouni, T., Manier, S., Sesques, P., Houot, R., Haouin, C., Tilly, H. and Salles, G. Real-world results on CD19 car tcell for 60 french patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma included in a temporary authorization for use program. *Hematological Oncology*. 2019. 37(301. (mieszana interwencja)
139. Thudium Mueller, K., Grupp, S. A., Maude, S. L., Levine, J. E., Pulsipher, M. A., Boyer, M. W., August, K. J., Myers, G. D., Awasthi, R., Waldron, E. R., Pacaud, L. B., Taran, T., Cota, M., Tam, C. S., Jäger, U., Foley, S. R., Borchmann,

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

- P., Schuster, S. J., Waller, E. K. and Laetsch, T. W. Immunogenicity of tisagenlecleucel in relapsed/ refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-all) and diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) patients. *HemaSphere*. 2018. 2(S22). (nieadekwatny cel/punkty końcowe)
140. Westin, J., Bishop, M., Flinn, I., Borchmann, P., Jaeger, U., Gu, J., Andreola, G., Pacaud, L. and Schuster, S. BELINDA: a Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Tisagenlecleucel versus Standard of Care in Adult Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma, myeloma & Leukemia*. 2019. 19(S270-S271). (brak wyników)
141. Westin, J. R., Tam, C. S., Borchmann, P., Jaeger, U., McGuirk, J. P., Holte, H., Waller, E. K., Jaglowski, S., Bishop, M. R., Andreadis, C., Foley, S. R., Fleury, I., Ho, P. J., Mielke, S., Teshima, T., Schuster, S. J., Bachanova, V., Maziarsz, R. T., Van Besien, K., Izutsu, K., Kersten, M. J., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N. D., Kato, K., Corradini, P., Han, X., Tiwari, R., Agoulnik, S., Eldjerou, L. K., Pacaud, L. B. and Salles, G. A. Correlative analyses of patient and clinical characteristics associated with efficacy in tisagenlecleucel-treated relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma patients in the juliet trial. *Blood*. 2019. 134 (nieadekwatny cel opracowania)
142. Wudhikarn, K., Pennisi, M., Recio, M. G., Maloy, M. A., Shah, G. L., Scordo, M., Dahi, P. B., Sauter, C. S., Batlevi, C. W., Lia Palomba, M., Seo, S. K. and Perales, M. Infectious Complications in Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma after CD-19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020. 26(3):S326. (mieszana interwencja)
143. Yuen, C., Artz, A., Park, D., Kelly, T., Wu, S., Reder, A., Rezanian, K., Soliven, B., Xie, T., Mastrianni, J., Kosuri, S., Riedell, P. and Bishop, M. CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome: High rates of neurotoxicity in clinical practice. *Neurology*. 2019. 92(15) (nieadekwatna interwencja)
144. Zettler, M. E., Feinberg, B. A., Phillips, E. G., Klink, A. J., Mehta, S. and Gajra, A. Real-world analysis of adverse events associated with car T-cell therapy among adults age ≥ 65 years. *Blood*. 2019. 134 (nieadekwatna interwencja)

Interwencja alternatywna

Nieadekwatna populacja

145. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study, *Blood*, 19 OCTOBER 2017 x Vol. 130, Nr 16: 1800-1808 (SCHOLAR-1).
146. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, Muzikansky A, Hochberg EP Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma *Cancer*. 2010; 116(18): 4283 –4290.
147. Addada J, Bryan A, Lala J, Millar C, Fellows G, Smith A Outcome of diffuse large B-cell lymphoma in patients over the age of 70 years: Real-world experience in a large U.K. district general hospital *Hematol Oncol*. 2017; 35: 338 –
148. Ahn HK, Kim SJ, Yun J, Yi JH, Kim JH, Won YW, Kim K, Ko YH, Kim WS Improved treatment outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma after introduction of rituximab in Korean patients *Int J Hematol*. 2010; 91(3): 456 – 463.
149. Akhtar S, Tbakhi A, Humaidan H, El WA, Rahal M, Maghfoor I ESHAP + fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: a single institution result of 127 patients *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37(3): 277 –282.
150. Allen J, Ruano Mendez AL, Rybicki L, Sawalha Y, Jagadeesh D, Dean R, Pohlman B, Smith MR, Hsi ED, Hill BT Co-expression of MYC and BCL2 predicts poorer outcomes for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with R-ICE and intent to transplant *Ther Adv Hematol*. 2018; 9(4): 81 –87.
151. Aribi M, Mesli N, Remla N, Sari BE, Taleb A, Touhami H, Bekadja MA, Zouaoui-Benhadji Z, Bouzid K, Meguenni K Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria *J Cancer Res Ther*. 2010; 6(1): 41 –46.
152. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, de Jesus NM ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; 10(2): 125 –128.
153. Aviles A, Jesus NM, Neri N Central nervous system prophylaxis in patients with aggressive diffuse large B cell lymphoma: an analysis of 3,258 patients in a single center *Med Oncol*. 2013; 30(2): 520.
154. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation *J Nucl Med*. 2011; 52(3): 386 –392.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

155. Hainsworth JD, Arrowsmith ER, McCleod M, Hsi ED, Hamid O, Shi P, Lin BK, Fayad LE A randomized, phase 2 study of R-CHOP plus enzastaurin vs R-CHOP in patients with intermediate- or high-risk diffuse large B-cell lymphoma Leukemia & Lymphoma. 2016; 57: 216-218.
156. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma Ann Oncol. 2006; 17 Suppl 4: iv25 - iv30.
157. Jaeger U, Trnety M, Melzer H, Praxmarer M, Nawarawong W, Yehuda DB, Goldstein D, Mihaljevic B, Ilhan O, Ballova V, et al Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial Haematologica. 2015; 100: 955-963.
158. Molina TJ, Canioni D, Copie BC, Recher C, Briere J, Haioun C, Berger F, Ferme C, Copin MC, Casasnovas O, et al Young patients with non-germinal center B-cell - like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/Lymphoma Study Association phase III trial LNH 03-2B Journal of clinical oncology. 2014; 32: 3996-4003.
159. Kridel R, Telio D, Villa D, Sehn LH, Gerrie AS, Shenkier T, Klasa R, Slack GW, Tan K, Gascoyne RD, Connors JM, Savage KJ Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era Br J Haematol. 2017; 176(2): 210 – 221.
160. Kuruvilla J, Crump M, Villa D, Aslam M, Prica A, Scott DW, Abdel SN, Couban S, Doucet S, Dubebout J, et al Canadian cancer trials group (CCTG) 17.17: a randomized phase II study evaluating novel salvage therapy pre-autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (RR-DLBCL) - Outcome of ibrutinib + R-GDP Hematological oncology. 2017; 35: 88.
161. Ren YR, Jin YD, Zhang ZH, Li L, Wu P Rituximab treatment strategy for patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy: a systematic review and meta-analysis Chin Med J (Engl). 2015; 128(3): 378 – 383.
162. Telio D, Fernandes K, Ma C, Tsang R, Keating A, Crump M, Kuruvilla J Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplant in primary refractory diffuse large B-cell lymphoma: outcomes and prognostic factors Leuk Lymphoma. 2012; 53(5): 836 – 841.
163. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC Prognostic value of complete remission status at end-of-treatment FDG-PET in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis Br J Haematol. 2015; 170(2): 185 – 191.
164. Akhtar S, Weshi AE, Rahal M, Khafaga Y, Tbakhi A, Humaidan H, Maghfoor I Factors affecting autologous peripheral blood stem cell collection in patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: a single institution result of 168 patients Leuk Lymphoma. 2008; 49(4): 769 – 778.
165. Badar T, Hamadani M, Bachanova V, Maddocks KJ, Umyarova E, Chavez JC, Epperla N, Chhabra S, Xavier AC, Karmali R, Salhab M, Reddy N, Glenn MJ, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Flowers CR, Evens AM, Zhou Z, Lansigan F, Barta SK, Cohen JB, Fenske TS, Costa LJ Efficacy of salvage chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma with primary treatment failure according to putative cell of origin Leuk Lymphoma. 2018: 1 – 7.
166. Berglund M, Hedstrom G, Amini RM, Enblad G, Thunberg U High expression of microRNA-200c predicts poor clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma Oncol Rep. 2013; 29(2): 720 – 724.
167. Bieker R, Kessler T, Berdel WE, Mesters RM Rituximab in combination with platinum-containing chemotherapy in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma Oncol Rep. 2003; 10(6): 1915 – 1917.
168. Bishton MJ, Hughes S, Richardson F, James E, Bessell E, Sovani V, Ganatra R, Haynes AP, McMillan AK, Fox CP Delineating outcomes of patients with diffuse large b cell lymphoma using the national comprehensive cancer network-international prognostic index and positron emission tomography-defined remission status; a population-based analysis Br J Haematol. 2016; 172(2): 246 – 254.
169. Cao B, Zhou X, Ji D, Cao J, Guo Y, Zhang Q, Wu X, Li J, Wang J, Chen F, Wang C, Zou S, Hong X Central nervous system involvement in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma: Influence of rituximab Oncol Lett. 2012; 4(3): 541 – 545.
170. Cazelles C, Belhadj K, Mounier N, Copie-Bergman C, Nicolae A, Pirenne F, Rahmouni A, Itti E, Carvalho M, Dupuis J, Lebras F, Lemonnier F, Salvado C, Scherman E, Roulin L, El GT, Gaulard P, Haioun C Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin (R-gemox) in refractory/relapsed patients not candidates for high-dose therapy with diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): a single center study of 115 patients HemaSphere. 2018; 2: 91.
171. Dhanapal V, Gunasekara M, Chia L, Patten P, Marcus R, Devereux S, Yallop D, Wrench D, Fields P, De IC, et al Outcome for patients with relapsed/refractory lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or

- without rituximab Haematologica Conference : 21st congress of the european hematology association Denmark 2016; 101: 401-402.
172. Fayad L, Ansell SM, Advani R, Coiffier B, Bartlett NL, Stuart R, Forero TA, Kuliczowski K, Drachman JG A phase 2b trial comparing dacetuzumab 1 R-ICE vs placebo 1 R-ICE in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma *Annals of oncology*. 2011; 22: 132.
 173. Fayad L, Ansell SM, Advani R, Coiffier B, Stuart R, Bartlett NL, Forero-Torres A, Kuliczowski K, Belada D, Ng E, Drachman JG Dacetuzumab plus rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(9): 2569 – 2578.
 174. Gumenyuk S, Marchesi F, Anticoli BP, Renzi D, Palombi F, Pisani F, Romano A, Spadea A, Canfora M, Papa E, et al Salvage treatment with R-IEV (rituximab, ifosfamide, epirubicin, etoposide) and autologous stem cell transplant for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma *Haematologica*. 2016; 101: 685-686.
 175. Harting R, Venugopal P, Gregory SA, O'Brien T, Bogdanova E Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007; 7(6): 406 – 412.
 176. Hou Y, Wang HQ, Ba Y Rituximab, gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone in patients with refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma *Med Oncol*. 2012; 29(4): 2409 – 2416.
 177. Ibrahim T, Assi T, Lazarovici J, Annereau M, Ghez D, Michot J-M, Arfi-Rouche J, Rossignol J, Vergé V, Bosq J, Dartigues-Cuill+Ères P, Danu A, Ribrag V Non-effectiveness of using rice post RDHAP or RDHAP post rice after failure of first line salvage therapy in DLBCL patients who are eligible for ASCT *Blood*. 2018; 132.
 178. Lisenko K, McClanahan F, Schoning T, Schwarzbich MA, Cremer M, Dittrich T, Ho AD, Witzens-Harig M Minimal renal toxicity after Rituximab DHAP with a modified cisplatin application scheme in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma *BMC Cancer*. 2016; 16: 267.
 179. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, Perello A, Alarcon J, Martinez J, Rodriguez J GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study *Eur J Haematol*. 2008; 80(2): 127 – 132.
 180. Martin A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, Andreu R, Salar A, Garcia-Sanchez P, Vazquez L, Nistal S, Requena MJ, Donato EM, Gonzalez JA, Leon A, Ruiz C, Grande C, Gonzalez-Barca E, Caballero MDR-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study *Haematologica*. 2008; 93(12): 1829 – 1836.
 181. Martin A, Caballero MD R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: influence of prior autologous stem-cell transplantation on outcome *Haematologica*. 2009; 94(5): 744.
 182. Mey UJ, Olivieri A, Orlopp KS, Rabe C, Strehl JW, Gorschluer M, Hensel M, Flieger D, Glasmacher AG, Schmidt-Wolf IG DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(12): 2558 – 2566.
 183. Mounier N, El GT, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, Delarue R, Sonet A, Beaussart P, Petrella T, Castaigne S, Bologna S, Salles G, Rahmouni A, Gaulard P, Haioun C Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial *Haematologica*. 2013; 98(11): 1726 – 1731.
 184. Omar IA, Abdallah M, Jalloul R, Nsouli G, Moughnieh R, Jarouche W, Youssef A, Jisr T, Mugharbil A Diffuse large B cell non hodgkin's lymphoma in first sensitive relapse in the era of anti CD20 (RITUXUMAB): A need for patients' selection with good prognostic factors to obtain good outcome after autologous stem cell transplantation *Bone marrow transplantation*. 2014; 49: S446.
 185. Puig N, Wang L, Seshadri T, al-Farsi K, Keating A, Crump M, Kuruvilla J Treatment response and overall outcome of patients with relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma compared to diffuse large B-cell lymphoma *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 507 – 513.
 186. Sarid N, Joffe E, Gibstein L, Avivi I, Polliack A, Perry C, Herishanu Y Reduced-dose ICE chemotherapy +/- rituximab is a safe and effective salvage therapy for fit elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(7): 1633 – 1639.
 187. Tanaka N, Imai Y, Watanabe A, Mitsuhashi K, Yoshinaga K, Shiseki M, Mori N, Tanaka J Fractionated ICE with rituximab is safe and effective for relapse/refractory DLBCL patients with severe comorbidities *Blood*. 2015; 126(23): 2713.

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej*

188. Turki AT, Lamm W, Liebrecht T, Dührsen U R-ICE Chemotherapy with or without Autologous Transplantation for Elderly Patients with Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas *Oncol Res Treat.* 2018; 41(9): 534 – 538.
 189. Ueda K, Nannya Y, Asai T, Yamamoto G, Hangaishi A, Takahashi T, Imai T, Kurokawa M Efficacy and safety of modified rituximab-ESHAP therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma *J Chemother.* 2010; 22(1): 54 –57.
 190. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczowski K, Kim W, Hong X, Goerlöv JS, Davies A, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: the ORCHARRD Study *Journal of clinical oncology.* 2017; 35: 544-551.
 191. Crump M, Kuruwilla J, Couban S et al., Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12, *J Clin Oncol.* 2014 Nov 1;32(31):3490-6.
 192. Vose J, Sneller V, Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma, *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i17-20.
 193. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S et al., ESHAP-An Effective Chemotherapy Regimen in Refractory and Relapsing Lymphoma: A 4-Year Follow-Up Study, *J Clin Oncol.* 1994 Jun;12(6):1169-76.
 194. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Rosenwald A, Sundstrom C, Cogliatti S, Hirschfeld E, Ysebaert L, Bron D, Soulier J, Gaulard P, Houlgatte R, Gisselbrecht C, Thieblemont C MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation *Blood.* 2012; 119(20): 4619 –4624.
 195. Casan, J., Wolyncewicz, G., Alam, W., Opat, S., Gregory, G., Shortt, J., Patil, S. and Gilbertson, M. R-IVAC salvage therapy in relapsed and refractory DLBCL. *Hematological Oncology.* 2019. 37(4):35-436.
 196. Cazelles, C., Belhadji, K., Velleman, H., Camus, V., Copi-Bergman, C., Veresezan, L., Itti, E., Becker, S., Carvalho, M., Dupuis, J., Fabien, L., Lemonnier, F., Roulin, L., El Gnaoui, T., Jardin, F., Mounier, N., Tilly, H. and Haioun, C. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-gemox) in refractory/relapsed (r/r) DLBCL. A real life study in patients ineligible for autologous transplantation. *Hematological Oncology.* 2019. 37(4):29-37.
 197. Chung, M. J., Cho, W. K., Oh, D., Eom, K. Y., Kim, J. H., Kim, W. C. and Lee, J. H. A multi-institutional and case-matched control study on treatment outcomes of consolidative radiotherapy after a full course of R-CHOP compared with R-CHOP alone in Stage I-II diffuse large B-cell lymphoma (KROG 17-02). *J Radiat Res.* 2019. 60(5):677-684.
 198. Eyre, T. A., Martinez-Calle, N., Hildyard, C., Eyre, D. W., Plaschkes, H., Griffith, J., Wolf, J., Fields, P., Gunawan, A., Oliver, R., Djebbari, F., Booth, S., McMillan, A., Fox, C. P., Bishton, M. J., Collins, G. P. and Hatton, C. S. R. Impact of intended and relative dose intensity of R-CHOP in a large, consecutive cohort of elderly diffuse large B-cell lymphoma patients treated with curative intent: no difference in cumulative incidence of relapse comparing patients by age. *J Intern Med.* 2019. 285(6):681-692.
 199. Eyre, T. A., Martinez-Calle, N., Hildyard, C., Eyre, D. W., Plaschkes, H., Griffith, J., Wolf, J., Fields, P. A., Gunawan, A., Oliver, R., Booth, S., McMillan, A., Fox, C. P., Bishton, M., Collins, G. P. and Hatton, C. S. R. Male gender is an independent predictor for worse survival and relapse in a large, consecutive cohort of elderly DLBCL patients treated with R-CHOP. *Br J Haematol.* 2019. 186(4):e94-e98.
 200. Assouline, S., Li, S., Gisselbrecht, C., Fogarty, P., Hay, A. E., Van Den Neste, E., Shepherd, L. E., Schmitz, N., Baetz, T., Keating, A., Robinson, S., Seftel, M. D., Stelitano, C., Djurfeldt, M. S., Meyer, R., Chen, B. E. and Crump, M. Event-free survival as a surrogate for overall survival in relapsed DLBCL after autologous transplant: A subgroup analysis of LY.12 and coral. *Blood.* 2019. 134.
 201. Salles, G. A., Jurczak, W., Andorsky, D. J., Quick, D. P., Singer, J. W., Singh, S. B., Wang, L., Egorov, A., Gabarrocá, C. and Pettengell, R. Results of a phase 3 randomised multicenter study comparing pixantrone + rituximab with gemcitabine + rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation. *Blood.* 2018. 132.
 202. Vosuri, V., Kaisreddy, R. and Bandi, S. Comparison of salvage therapies for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Network meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2019. 37.
- Nieadekwatna interwencja
203. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al., Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial, *Lancet Oncol* 2012; 13: 696–706.

204. Eyre TA, Linton KM, Rohman P et al., Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma, *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 896–904.
205. Pettengell R, Theoharous P, Cernohous P et al., Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma: post hoc analysis from a phase III trial, *Haematologica* | 2013; 98(s1); P310.
206. Pettengell R, Theoharous P, Cernohous P et al., Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial, 2013, poster.
207. Pettengell R, Catherine Sebban C, Zinzani PL et al., Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial, *British Journal of Haematology*, 2016, 174, 692–699.
208. Ruth Pettengell R, Bertrand Coiffier B, Egorov A et al., Long-Term Response and Remission with Pixantrone in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Post-Hoc Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized PIX301 Trial, *Clin Drug Investig (2018)* 38:527–533.
209. Assouline S Improving on R-ICE in relapsed DLBCL *Blood*. 2018; 131(16): 1767 –1768.
210. Czuczman MS, Trneny M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, Gascoyne RD, Slack GW, Brousset P, Eberhard DA, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Salles G, Witzig TE, Zinzani PL, Wright GW, Staudt LM, Yang Y, Williams PM, Lih CJ, Russo J, Thakurta A, Hagner P, Fustier P, Song D, Lewis ID A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma *Clin Cancer Res*. 2017; 23(15): 4127 –4137.
211. Elstrom RL, Martin P, Ostrow K, Barrientos J, Chadburn A, Furman R, Ruan J, Shore T, Schuster M, Cerchiotti L, Melnick A, Coleman M, Leonard JP Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large b-cell lymphoma: Implications for the development of novel therapeutic strategies *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2010; 10(3): 192 –196.
212. Feldman T, Mato AR, Chow KF, Protomastro EA, Yannotti KM, Bhattacharyya P, Yang X, Donato ML, Rowley SD, Carini C, Valentinetti M, Smith J, Gadaleta G, Bejot C, Stives S, Timberg M, Kdiry S, Pecora AL, Beaven AW, Goy A Addition of lenalidomide to rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide (RICER) in first-relapse/primary refractory diffuse large B-cell lymphoma *Br J Haematol*. 2014; 166(1): 77 –83.
213. Biswas T, Dhakal S, Chen R, Hyrien O, Bernstein S, Friedberg JW, Fisher RI, Liesveld J, Phillips G, Constine LS Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77(1): 79 –85.
214. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Ferme C, Tilly H Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte *Blood*. 2010; 116(12): 2040–2045.
215. Huntington SF, Hu B, Landsburg DJ, Mato AR, Nasta SD, Schuster SJ, Stadtmauer EA, Svoboda J Toxicity and long-term outcomes of elderly patients with refractory or relapsed diffuse large B cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation *Cancer Res*. 2015; 75(15).
216. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, Gaillard I, Divine M, Tabah-Fisch I, Reyes F, Haioun C Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy *Ann Oncol*. 2007; 18(8): 1363 –1368.
217. Arboe, B., Olsen, M. H., Gørløv, J. S., Duun-Henriksen, A. K., Dalton, S. O., Johansen, C. and De Nully Brown, P. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark A real-life population based study. *Clinical Epidemiology*. 2019. 11(207-216).
218. Lenz, G., Rutherford, S. C., Davies, A., Zinzani, P. L., Salles, G., Hasskarl, J., Margunato-Debay, S., Rodrigues, F., Nientker, L., Balradj, J. and Alleman, C. The burden of relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A systematic literature review (SLR). *Blood*. 2018. 132
219. Nakaya, A., Fujita, S., Satake, A., Nakanishi, T., Azuma, Y., Tsubokura, Y., Saito, R., Konishi, A., Hotta, M., Yoshimura, H., Ishii, K., Ito, T. and Nomura, S. Trend of salvage treatment in diffuse large B cell lymphoma in the outpatient chemotherapy era. *Mol Clin Oncol*. 2019. 11(6):557-562.
220. Novakovic, A., Boltezar, L. and Novakovic, B. J. Limited efficacy of pixantrone in refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Oncology Letters*. 2020. 19(3):2028-2034.
221. Pettengell, R., Dlugosz-Danecka, M., Andorsky, D., Belada, D., Georgiev, P., Quick, D., Singer, J. W., Singh, S. B., Pallis, A., Egorov, A. and Salles, G. Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with

relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol.* 2020. 188(2):240-248.

222. Manconi, L., Coviello, E., Canale, F., Giannoni, L., Minetto, P., Guolo, F., Clavio, M., Marcolin, R., Cea, M., Cagnetta, A., Gobbi, M., Miglino, M., Ballerini, F. and Lemoli, R. M. Dexamethasone, oxaliplatin and cytarabine (R-DHAOx) as salvage and stem cells mobilizing therapy in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2020. 61(1):84-90.

223. Radford, J., White, E., Castro, F. A., Chaturvedi, A., Spiewoy, N., Gibb, A., Surinach, A., Linton, K., Shang, A. and Wenger, M. Treatment patterns and outcomes in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Experience from a single UK centre. *Blood.* 2019. 134.

Przeglądy niesystematyczne/opracowania wtórne/poglądowe

224. Gisselbrecht C Use of rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting *Br J Haematol.* 2008; 143(5): 607 – 621.

225. Plosker GL, Figgitt DP Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia *Drugs.* 2003; 63(8): 803 – 843.

226. Kondo E Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma *J Clin Exp Hematop.* 2016; 56(2): 100 – 108.

227. Mey UJ, Orloff KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, Bopp C, Gorschluter M, Wilhelm M, Birkmann J, Kaiser U, Neubauer A, Florschütz A, Rabe C, Hahn C, Glasmacher AG, Schmidt-Wolf IG Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma *Cancer Invest.* 2006; 24(6): 593 – 600.

Nieadekwatny język publikacji

228. Huang HQ, Bu Q, Xia ZJ, Lin XB, Wang FH, Li YH, Peng YL, Pan ZH, Wang SS, Lin TY, Jiang WQ, Guan ZZ [Efficacy of rituximab-containing salvage regimens on relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma] *Ai Zheng.* 2006; 25(4): 486 – 489.

Nieadekwatny typ lub cel badania/brak wyników

229. Van-Hoogdalem LE, Siemes C, Lugtenburg P, Van BJ, Ismail S Patients' decision-making, experiences and preferences regarding pixantrone treatment in relapsed aggressive B-cell lymphoma: research protocol for a longitudinal qualitative study *Hematological oncology Conference : 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi Switzerland.* 2017; 35: 346.

230. Davies, A. J., Tansley Hancock, O., Cummin, T., Caddy, J., Stanton, L., Burton, C., Barrans, S., Coleman, A., Osborne, W., McKay, P. and et al. ARGO: a randomised phase II study of atezolizumab with rituximab, gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. *Hematological oncology.* 2019. 37(5):555-556.

231. McMillan, A. K., Matasar, M. J., Sancho, J. M., Viardot, A., Hernandez, J., Perretti, T. and Haioun, C. POLARGO: A randomized phase III study evaluating polatuzumab vedotin plus rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma who had received one or more previous therapies. *Blood.* 2019. 134.

232. Thuresson, P. O., Vander Velde, N., Harvey, R., Paivi, G. and Qayum, N. A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *HemaSphere.* 2019. 3(107-108).

233. Eyre, T. A., Djebbari, F., Kirkwood, A. A. and Collins, G. P. A systematic review of the efficacy of CNS prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era. *Haematologica.* 2019.

234. Galaznik, A. and Way, N. Patient characteristics and treatment patterns in the first-line and second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma in the United Kingdom, France and Germany. *Blood.* 2018. 132.

235. Herrera, A. F., Ogbu, U., Ku, G. and Chuo, C. Y. Real-world bendamustine use in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *Hematological Oncology.* 2019. 37(4):428-429.

236. Riva, M., Scapinello, G., Branca, A., Pizzi, M., Visentin, A., Berno, T., Gurrieri, C., Vianello, F., Zambello, R., Trentin, L., Semenzato, G. and Piazza, F. R-IVAC as third-line regimen in refractory DLBCL a single centre experience. *Haematologica.* 2019. 104(1):61.

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego - tisagenlecleucel vs leczenie ratunkowe	11
Tabela 2. Odpowiedź na leczenie - tisagenlecleucel vs leczenie ratunkowe.....	11
Tabela 3. Porównanie danych dotyczących efektywności z badań klinicznych vs badań RWVE - tisagenlecleucel	14
Tabela 4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla Kymriah®	18
Tabela 5. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS).....	20
Tabela 6. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy – Kymriah®.....	25
Tabela 7. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy – Kymriah®.....	25
Tabela 8. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy – interwencja alternatywna.....	26
Tabela 9. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy – interwencja alternatywna.....	27
Tabela 10. Tabelaryczne zestawienie wyników przeglądu ujętego w GVD dla Kymriah®.....	33
Tabela 11. Zestawienie analiz zastosowanych w badaniu JULIET*.....	40
Tabela 12. Zestawienie pozycji prezentujących wyniki badania JULIET oraz A2101J.....	41
Tabela 13. Zestawienie pozycji prezentujących wyniki badania CORAL.....	41
Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS).....	43
Tabela 15. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....	47
Tabela 16. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD).....	48
Tabela 17. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) – JULIET	53
Tabela 18. Długość remisji (DoR)	53
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	55
Tabela 20. Ocena jakości życia wg kwestionariusz FACT - JULIET.....	57
Tabela 21. Zgony w badaniu JULIET dla tisagenlecleucelu.....	61
Tabela 22. Bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu w badaniu JULIET – dane ogólne	62
Tabela 23. Najczęściej raportowane (u $\geq 10\%$ pts) AEs w badaniu JULIET.....	63
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, bez względu na związek z tisagenlecleucelem w badaniu JULIET.....	65
Tabela 25. Niewyłączone cytopenie w badaniu JULIET [Schuster 2018].....	68
Tabela 26. Cytopenie wyłączone do ≤ 2 stopnia nasilenia w badaniu JULIET [Andreadis 2019].....	68
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, które mogą mieć związek z tisagenlecleucelem, A2101J.....	69
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane w podziale wg MedDRA, A2101J.....	69
Tabela 29. Utrata pacjentów z leczenia – brak leczenia z udziałem tisagenlecleucelu w badaniach JULIET i A2101J.....	74
Tabela 30. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (Pasquini 2019).....	75
Tabela 31. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (Jagłowski 2019).....	76
Tabela 32. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (Jagłowski 2019).....	77
Tabela 33. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (Riedell 2019/Riedell 2020).....	77
Tabela 34. Wyniki: skuteczność terapii tisagenlecleucelem (Chong 2019).....	78
Tabela 35. Wyniki: bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (Pennisi 2020).....	79

*Kymriah** (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego - analiza efektywności klinicznej

Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [68]	81
Tabela 37. Algorytm postępowania w zespole uwalniania cytokin	84
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania Kymriah®	88
Tabela 39. Zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Kymriah®	89
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	105
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	106
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Embase	106
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu - Kymriah®	107
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	108
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	109
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase	110
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu – interwencja alternatywna	111
Tabela 48. Charakterystyka badań włączonych – JULIET (C2201), A2101J (University of Pennsylvania Study)	114
Tabela 49. Charakterystyka badań włączonych –CORAL i fazy wydłużone: CORAL extension study 1 i CORAL extension study 2	141
Tabela 50. Charakterystyka badania Riedell 2019/Riedell 2020	162
Tabela 51. Charakterystyka badania Chong 2019	163
Tabela 52. Charakterystyka badania Pasquini 2019_CIBMTR	165
Tabela 53. Charakterystyka badania Jaglowski 2019_CIBMTR	166
Tabela 54. Charakterystyka badania Pennisi 2020	168
Tabela 55. Prawdopodobieństwo OS w 12 miesiącu – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)	170
Tabela 56. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)	170
Tabela 57. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)	171
Tabela 58. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)	172
Tabela 59. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [13]	174
Tabela 60. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	178
Tabela 61. Ocena badań jednoramiennych w skali NICE	179
Tabela 62. Ocena badań jednoramiennych w skali NICE–tisagenlecleucel: JULIET (C2201), A2101J (University of Pennsylvania Study)	179
Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CORAL zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	180

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Porównanie wyników dla Kymriah® vs spoolowane dane dla terapii ratunkowej – punkt końcowy prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla 12 miesięcy	45
Wykres 2. Porównanie wyników dla Kymriah® vs terapia ratunkowa – punkt końcowy mediana przeżycia całkowitego ..	46
Wykres 3. Średnia (\pm SE) zmiana liczby punktów w domenach FACT-G u pacjentów z CR lub PR w stosunku do wartości wyjściowych	57
Wykres 4. Średnia (\pm SE) zmiana liczby punktów w SF-36 u pacjentów z CR lub PR w stosunku do wartości wyjściowych	58
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	112
Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	113
Wykres 7. Prawdopodobieństwo OS w 12 miesiącu – metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study)	170
Wykres 8. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) - metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)	171
Wykres 9. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) - metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)	171
Wykres 10. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) - metaanaliza proporcji badań dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2)	172