

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0



AKSYKABTAGEN CYLOLEUCEL (YESCARTA®) W TERAPII NAWROTOWYCH LUB OPORNYCH NA LECZENIE CHŁONIAKÓW ROZLANYCH Z DUŻYCH KOMÓREK B



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 9 października 2020 roku

W dniu 10 lutego 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.53.2020.TI.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| INDEKS SKRÓTÓW | 7 |
| STRESZCZENIE | 9 |
| 1. WSTĘP | 13 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej | 13 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego | 13 |
| 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ | 15 |
| 2.1. Plan i schemat analizy klinicznej..... | 15 |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia..... | 15 |
| 2.2.1. Kryteria włączenia | 15 |
| 2.2.2. Kryteria wykluczenia | 16 |
| 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych..... | 16 |
| 2.3.1. Proces identyfikacji badań | 16 |
| 2.3.2. Strategia wyszukiwania..... | 17 |
| 2.3.3. Przeszukanie elektronicznych bazy informacji medycznej..... | 18 |
| 2.3.4. Selekcja odnalezionych publikacji | 18 |
| 2.3.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych | 19 |
| 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych..... | 19 |
| 2.5. Analiza wyników | 19 |
| 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH | 21 |
| 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej..... | 21 |
| 3.2. Charakterystyka badań eksperymentalnych | 29 |
| 3.2.1. Badania dla AXI-CEL | 29 |
| 3.2.2. Badania dla TIS | 32 |
| 3.2.3. Badanie dla SoC (SCHOLAR-1) | 34 |
| 3.2.4. Analiza homogeniczności badań klinicznych | 35 |
| 3.3. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej..... | 38 |
| 3.3.1. Badania obserwacyjne dla AXI-CEL | 38 |
| 3.3.2. Badania obserwacyjne dla TIS..... | 39 |
| 4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA KLINICZNEGO | 40 |
| 4.1. Skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL | 40 |
| 4.1.1. Przeżycie całkowite..... | 40 |
| 4.1.2. Przeżycie wolne od progresji | 42 |
| 4.1.3. Odpowiedź na leczenie..... | 44 |

| | | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|------------|
| 4.1.4. | Bezpieczeństwo terapii | 53 |
| 4.1.5. | Jakość życia..... | 59 |
| 4.2. | Porównanie AXI-CEL z TIS i SoC..... | 60 |
| 4.2.1. | Przeżycie całkowite..... | 60 |
| 4.2.2. | Przeżycie wolne od progresji | 65 |
| 4.2.3. | Odpowiedź na leczenie | 66 |
| 4.2.4. | Bezpieczeństwo terapii | 68 |
| 4.3. | Analiza dodatkowa: porównanie pośrednie AXI-CEL vs TIS | 70 |
| 5. | WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ | 75 |
| 5.1. | Efektywność rzeczywista AXI-CEL | 75 |
| 5.1.1. | Przeżycie całkowite..... | 75 |
| 5.1.2. | Przeżycie wolne od progresji | 76 |
| 5.1.3. | Odpowiedź na leczenie | 77 |
| 5.1.4. | Bezpieczeństwo terapii | 80 |
| 5.2. | Efektywność rzeczywista TIS..... | 84 |
| 5.2.1. | Przeżycie całkowite..... | 84 |
| 5.2.2. | Przeżycie wolne od progresji | 84 |
| 5.2.3. | Odpowiedź na leczenie | 84 |
| 5.2.4. | Bezpieczeństwo terapii | 85 |
| 6. | WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH | 87 |
| 7. | POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 88 |
| 8. | WNIOSKI | 92 |
| 9. | OGRANICZENIA..... | 94 |
| 10. | DYSKUSJA | 95 |
| 11. | BIBLIOGRAFIA | 99 |
| 12. | SPIS TABEL I RYSUNKÓW | 105 |
| ANEKS A. | WYNIKI PRZESZUKAŃ..... | 110 |
| A.1. | Strategia wyszukiwania badań dla AXI-CEL i TIS | 110 |
| A.2. | Badania wykluczone z analizy dla AXI-CEL i TIS..... | 116 |
| A.2.1. | Dla AXI-CEL..... | 116 |
| A.2.2. | DLA TIS | 128 |
| A.3. | Przeszukanie dla SoC..... | 139 |
| A.3.1. | Strategia wyszukiwania..... | 139 |
| A.3.2. | Wynik aktualizacji..... | 144 |

| | | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ANEKS B. | CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH | 148 |
| B.1. | AXI-CEL | 148 |
| B.2. | TIS | 154 |
| B.3. | SoC | 160 |
| ANEKS C. | CHARAKTERYSTYKA BADAŃ OBSERWACYJNYCH | 163 |
| C.1. | AXI-CEL | 163 |
| C.2. | TIS | 179 |
| ANEKS D. | OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ | 183 |
| ANEKS E. | POZOSTAŁE WYNIKI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ | 187 |
| E.1. | ZUMA-1 (AXI-CEL) | 187 |
| E.1.1. | Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania | 187 |
| E.2. | JULIET (TIS) | 188 |
| E.2.1. | Przeżycie całkowite | 188 |
| E.2.2. | Przeżycie wolne od progresji | 188 |
| E.2.3. | Odpowiedź na leczenie | 189 |
| E.2.4. | Bezpieczeństwo terapii | 191 |
| E.2.5. | Jakość życia | 194 |
| E.2.6. | Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania | 194 |
| E.3. | SCHOLAR-1 (SoC) | 194 |
| E.3.1. | Przeżycie całkowite | 194 |
| E.3.2. | Przeżycie wolne od progresji | 195 |
| E.3.3. | Odpowiedź na leczenie | 196 |
| E.3.4. | Bezpieczeństwo | 197 |
| E.3.5. | Jakość życia | 199 |
| E.3.6. | Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania | 199 |
| E.4. | Badania obserwacyjne dla AXI-CEL i TIS | 200 |
| E.4.1. | Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania | 200 |
| E.5. | Kochenderfer 2017 (AXI-CEL) | 201 |
| E.5.1. | Bezpieczeństwo terapii | 201 |
| E.6. | Schuster 2017 (TIS) | 201 |
| E.6.1. | Przeżycie całkowite | 201 |
| E.6.2. | Przeżycie wolne od progresji | 202 |
| E.6.3. | Odpowiedź na leczenie | 202 |
| E.6.4. | Bezpieczeństwo terapii | 203 |
| ANEKS F. | FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ | 207 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| F.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii | 207 |
| F.2. Formularze do oceny wiarygodności | 208 |

Indeks skrótów

| | |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AXI-CEL | Aksykabtagen Cyloleucel (<i>Axicabtagene Ciloleuce</i>) |
| CAR-T | Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antygen Receptor</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CR | Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete Response</i>) |
| DLBCL | Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>) |
| ECOG | Skala ogólnej sprawności pacjenta (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| HGBCL | Chłoniak z komórek B o dużym stopniu złośliwości (<i>high-grade B-cell lymphoma</i>) |
| HR | Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>) |
| i.v. | Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>) |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>) |
| m.c. | Masa ciała |
| mITT | Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>) |
| NNH | Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>) |
| NNT | Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>) |
| ORR | Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>) |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>) |

| | |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PMBCL | Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (<i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i>) |
| PR | Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial Response</i>) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RD | Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>) |
| SCT | Przeszczep komórek macierzystych (<i>Stem Cell Transplantation</i>) |
| SD | Stabilizacja choroby (<i>Stable Disease</i>) |
| SoC | Chemioterapia standardowa (<i>Standard chemotherapy</i>) |
| TFL | Transformowany chłoniak grudkowy (DLBCL powstały w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego) (<i>Transformed Follicular Lymphoma</i>) |
| TIS | Tisagenlecleucel |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>) |

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aksykabtagenu cyloleucel (AXI-CEL) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudekowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*) lub z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL), którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

W ramach analizy przeprowadzono porównanie z tisagenlecleucel (TIS) oraz z SoC. Porównanie z komparatorem (SoC) zrealizowano w oparciu o przegląd systematyczny opublikowany przez brytyjską agencję HTA (NICE) w związku z prowadzonym procesem oceny zasadności finansowania AXI-CEL ze środków publicznych w Wielkiej Brytanii, który ponadto zaktualizowano.

Natomist w celu identyfikacji badań w populacji pacjentów z DLBCL, TFL, HGBCL lub PMBCL przeprowadzono dwa osobne przeszukania systematyczne elektronicznych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), pierwsze dla ocenianej interwencji AXI-CEL oraz drugie dla komparatora TIS.

■ Charakterystyka badań klinicznych i efektywności rzeczywistej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 982 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 906 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 175 pozycji bibliograficznych. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 28 badań:

- 2 badania kliniczne jednoramienne dla ocenianej technologii AXI-CEL (ZUMA-1, Kochenderfer 2017),
- 25 badań w zakresie analizy efektywności rzeczywistej AXI-CEL,
- 1 przegląd systematyczny uwzględniający interwencję AXI-CEL.

Do analizy klinicznej włączono także 1 badanie dla SoC (SCHOLAR-1), mające charakter retrospektywny i bazujące na danych pacjenckich pochodzących z 4 badań, w tym 2 klinicznych (LY. 12, CORAL) oraz 2 oceniających efektywność rzeczywistą (IAMC, MDACC); przy czym większa pacjentów (61%) pochodziła z badań eksperymentalnych.

W ramach poszukiwania badań dla drugiego komparatora (TIS), w wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono łącznie 1443 pozycje bibliograficzne (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1338 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 109 pozycji bibliograficznych. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 10 badań:

- 2 badania kliniczne jednoramienne (JULIET, Schuster 2017).
- 8 badań w zakresie analizy efektywności rzeczywistej TIS.

Nie zidentyfikowano badań dla AXI-CEL, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (metaanaliza sieciowa, porównanie metodą Buchera przez wspólną grupę referencyjną), w związku z czym porównanie pośrednie AXI-CEL z TIS i z SoC wykonano w sposób jakościowy, a jego wyniki zaprezentowano w formie tabelarycznej.

W ramach analizy dodatkowej przedstawiono natomiast wyniki porównania pośredniego AXI-CEL i TIS metodą MAIC.

■ Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność AXI-CEL

Terapia AXI-CEL cechowała się:

- wysokim odsetkiem ogólnych odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badacza (83%), jak również według niezależnej komisji, a u większości chorych odpowiedź miała charakter całkowity (odpowiednio: 58% oraz 54%),
- wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie w podgrupie pacjentów z HGBCL (wśród 6 pacjentów z HGBCL wszyscy uzyskali ORR, 67% CR, a 33% PR),
- wysokim estymowanym prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego po 2 latach od włączenia do badania wynoszącym 51%,
- medianą PFS wynoszącą 5,9 miesiąca w ocenie badacza, przy czym w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą na leczenie w 3. mies. mediana nie została osiągnięta, a w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wyniosła 7,3 miesiąca,
- medianą OS wynoszącą 25,8 miesiąca dla najdłuższej dostępnej mediany okresu obserwacji, wynoszącej 39,1 miesięcy.

Wyniki raportowane w warunkach kontrolowanych potwierdzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie odpowiedź na leczenie AXI-CEL uzyskiwało od 48% do 84% chorych. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pacjenci charakteryzowali się także wysokim 1-rocznym estymowanym prawdopodobieństwem przeżycia (68%).

Porównanie AXI-CEL z komparatorem (TIS)

Wyniki przeprowadzonego porównania bez dostosowania wskazały, że AXI-CEL wykazuje przewagę nad TIS w uzyskiwanych wynikach zdrowotnych:

- mediana przeżycia całkowitego w grupie leczonej:
 - TIS: 11,1 mies. dla mediany okresu obserwacji 19 mies. oraz 22,2 mies. dla mediany okresu obserwacji 49 mies.
 - AXI-CEL wyniosła 25,8 miesiąca dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 39,1 mies.

- mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie leczonej:
 - TIS: 2,9 mies. dla mediany okresu obserwacji 19 mies. oraz 5,8 dla mediany okresu obserwacji równej 49 mies.
 - AXI-CEL: 5,9 mies. dla mediany okresu obserwacji 27 mies.,
- odpowiedź na leczenie w grupie:
 - TIS (badanie JULIET) uzyskało 54% pacjentów (w tym 40% odpowiedź całkowitą) oraz (badanie Schuster 2017) 50% (w tym 43% odpowiedź całkowitą),
 - AXI-CEL uzyskało (badanie ZUMA-1) ponad 70% chorych (w tym odpowiedź całkowitą ponad 50%) oraz (badanie Kochenderfer 2017) 68% (w tym odpowiedź całkowitą 47%)

Wyniki porównania pośredniego AXI-CEL z TIS z dostosowaniem metodą MAIC (Oluwole 2020) wykazały znamienne statystycznie przewagę AXI-CEL nad TIS odnośnie do przeżycia całkowitego analizowanego od momentu leukaferazy (HR = 0,61 [0,52; 0,73]) i od momentu infuzji CAR-T (HR = 0,51 [0,31; 0,83]), a także odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,61 [1,29; 2,01]) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,62 [1,16; 2,27]).

Porównanie AXI-CEL z komparatorem (SoC)

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania wskazują, że stosowanie AXI-CEL wiązało się z uzyskaniem korzystniejszych efektów zdrowotnych niż terapia SoC:

- mediana przeżycia całkowitego w grupie leczonej:
 - SoC: 6,3 mies.,
 - AXI-CEL 25,8 miesiąca,
- odpowiedź na leczenie w grupie leczonej:
 - SoC uzyskało 26% pacjentów (w tym całkowitą 7%),
 - AXI-CEL uzyskało ponad 70% (w tym całkowitą ponad 50%).

Różnice pomiędzy AXI-CEL a SoC są na tyle duże, że pomimo ograniczeń metody porównania pośredniego bez dostosowania, wnioskowanie o wyższej skuteczności AXI-CEL w porównaniu z SoC wydaje się uzasadnione.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo AXI-CEL

W przebiegu terapii AXI-CEL przynajmniej jedno AE wystąpiło u wszystkich pacjentów, a AE stopnia 3. lub wyższego raportowano u odpowiednio 98% pacjentów. Najczęściej (u ponad 50% pacjentów) raportowano gorączkę, neutropenię, anemię, niedociśnienie, nudności, zmęczenie i zmniejszony apetyt. Ponadto w profilu bezpieczeństwa AXI-CEL, oprócz cytopenii, należy również wyróżnić zdarzenia o podłożu neurologicznym oraz zespół uwalniania cytokin (CRS). Większość epizodów CRS zaklasyfikowano jako zdarzenia łagodne (≤ 2 . stopnia), a wszystkie zdarzenia z czasem ustąpiły, z wyjątkiem 1 przypadku limfohistocytozy hemofagocytarnej w stopniu 5.

Porównanie AXI-CEL z komparatorem (TIS)

Zarówno w przypadku leczenia AXI-CEL jak i TIS u każdego pacjenta wystąpiło przynajmniej jedno AE. W przypadku AXI-CEL częściej występował CRS ogółem oraz zdarzenia neurologiczne ogółem. Co ważne, występowanie CRS o większym stopniu (3., 4.) raportowano częściej u pacjentów TIS.

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC wykazały, że w przypadku grupy AXI-CEL w porównaniu z grupą TIS częściej dochodzi do występowania CRS o łagodnym charakterze (stopnia 1–2; RR = 2,03 (1,55; 2,65)). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AXI-CEL i TIS w występowaniu CRS o st. ciężkości ≥ 3 . oraz w występowaniu zdarzeń neurologicznych (stopnia. 1–2. oraz ≥ 3 .).

Porównanie AXI-CEL z komparatorem (SoC)

U chorych leczonych AXI-CEL przynajmniej jedno AE odnotowano u wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. AE ≥ 3 . stopnia raportowano u 98% pacjentów leczonych AXI-CEL oraz rzadziej wśród leczonych SoC (54% pacjentów). W trakcie terapii SoC osoby leczone najczęściej zgłaszały gorączkę neutropeniczną.

Jakość życia

W ramach analizy ad hoc badania ZUMA-1 wykazano, że wyniki uzyskane w skali EQ-5D-5L wskazują na utrzymywanie się wysokiej globalnej oceny jakości życia pacjentów stosujących AXI-CEL.

Wnioski końcowe

AXI-CEL stanowi nową opcję terapeutyczną o nieobserwowanej dotychczas skuteczności w analizowanej populacji docelowej. Pozwala uzyskać odpowiedź ogólną na leczenie u ponad 70% chorych, a odpowiedź całkowitą u ponad 50% chorych, przyczyniając się do znacznej poprawy rokowania wśród pacjentów z opornym na leczenie lub wielokrotnie nawracającym DLBCL, HGBCL i PMBCL. Profil bezpieczeństwa AXI-CEL obejmuje zaburzenia neurologiczne, cytopenie oraz zespół uwalniania cytokin, przy czym większość zdarzeń miała charakter przejściowy i ustępowała pod wpływem rutynowego sposobu postępowania opisanego w charakterystyce produktu leczniczego.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aksykabtagenu cyloleucel (Yescarta®) stosowanego w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

- chłoniakiem rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL),
- chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*),
- DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*)
- lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL),

którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3]

Tabela 1.
Zakres analizy zgodnie z PICOS

| | |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| POPULACJA | <p>Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz • przeżyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz • wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT). |
| INTERWENCJA | <ul style="list-style-type: none"> • Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) |
| KOMPARATORY | <ul style="list-style-type: none"> • Terapia standardowa o charakterze ratunkowym (SoC) • Tisagenlecleucel (TIS) |
| PUNKTY KOŃCOWE | <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite pacjentów (OS) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Odpowiedź na leczenie • Jakość życia • Bezpieczeństwo terapii |
| METODYKA | <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z/bez randomizacji, w tym jednoramienne. • Badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne. • Przeglądy systematyczne dla interwencji. |

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wyłączenia badań do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

2.2.1. Kryteria włączenia

Populacja

- Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*) lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL), którzy przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego.

Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.

Interwencja

- Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL).

Komparatory

- Terapia standardowa (SoC, ang. *standard of care*) obejmująca chemioterapię i immunochemioterapię standardowo stosowaną w terapii DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL,
- Tisagenlecleucel (TIS).

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii.

Metodyka badań klinicznych

- Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym jednoramienne,
- badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne dla interwencji.

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych.

2.2.2. Kryteria wykluczenia

- Opisy pojedynczych przypadków,
- opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

2.3.1. Proces identyfikacji badań

Wyszukiwanie badań dla terapii CAR-T (interwencja AXI-CEL, komparator TIS) oparto o własny przegląd elektronicznych baz danych, w których zastosowano opracowaną strategię wyszukiwania. Wyszukiwanie badań przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W przypadku drugiego komparatora (SoC) prace oparto o przeszukanie systematyczne przeprowadzone przez firmę Kite/Gilead na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego przez NICE [4], w ramach którego poszukiwano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej (SoC). Większość opublikowanych prac obejmowała populację z nawrotową lub oporną chorobą po 1. linii leczenia, a zatem mniej obciążoną niż chorzy z badania ZUMA-1 dla AXI-CEL (nawrotowy lub oporny DLBCL, HGBCL, PMBCL, TFL po co najmniej 2 liniach leczenia). Wobec powyższego porównanie pośrednie, uwzględniające wyniki powyższych prac, obarczone byłoby zbyt dużą niepewnością. Z tego względu wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie w oparciu o wyniki retrospektywnej analizy danych indywidualnych pacjentów (*patient-level data*) leczonych SoC (SCHOLAR-1), którzy pod względem charakterystyki odpowiadali populacji badania ZUMA-1. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy klinicznej ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SoC, a także porównanie pośrednie względem AXI-CEL przeprowadzono w oparciu o badanie SCHOLAR-1.

W lutym 2021 roku przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego dla SoC, w wyniku którego aktualne pozostają opisane powyżej wnioski i przyjęte podejście do porównania AXI-CEL z SoC w oparciu o badania ZUMA-1 i SCHOLAR-1 (szczegóły opisano w Aneksie A.3).

2.3.2. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono 2 przeglądy elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji AXI-CEL (1. przeszukanie) oraz komparatora TIS (2. przeszukanie). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia liczby odnalezionych danych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do populacji ani punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (████████████████████). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (███).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A, A.1).

W przypadku punktów końcowych zależnych od czasu wyniki prezentowano w postaci median, a wyniki porównawcze prezentowano w postaci wartości hazardów względnych (HR, *hazard ratio*) wraz z przedziałami ufności.

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD/95%CI).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Dla interwencji **AXI-CEL**, w wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł odnaleziono łącznie 982 pozycje bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 906 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 175 pozycji bibliograficznych (Rysunek 1). W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 28 badań (Rysunek 1).

Do analizy efektywności klinicznej AXI-CEL włączono 2 badania eksperymentalne:

- 1 badanie kliniczne nierandomizowane (ZUMA-1) opisane w 19 publikacjach,
- 1 badanie kliniczne nierandomizowane (Kochenderfer 2017) opisane w 4 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 2).

Z kolei do analizy efektywności rzeczywistej AXI-CEL zakwalifikowano:

- 25 badań obserwacyjnych dla AXI-CEL opisane w 39 publikacjach (Tabela 3).

W toku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono także 1 przegląd systematyczny uwzględniający interwencję AXI-CEL (1 publikacja).

Identyfikacji badań dla **SoC** dokonano w oparciu o przeszukanie systematyczne opisane w materiałach opublikowanych przez brytyjską agencję HTA (NICE [4]) w związku z procesem wydawania rekomendacji finansowej dla AXI-CEL. Podmiot składający komplet dokumentów do NICE (firma Kite/Gilead) dostarczył m. in. systematyczny przegląd literatury dla chemioterapii i immunochemioterapii stosowanej w DLBCL/PMBCL/TFL. W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano badania różniące się znacznie między sobą, a także względem badania ZUMA-1 w zakresie charakterystyki populacji. W konsekwencji przeprowadzenie na ich podstawie porównania pośredniego byłoby nieuprawnione i obarczone dużym ryzykiem błędu. Wskazano natomiast, że znacznie lepszym podejściem, zaakceptowanym przez NICE, będzie porównanie z historyczną grupą kontrolną dostępną w ramach badania SCHOLAR-1, które stanowi retrospektywną analizę indywidualnych danych 636 pacjentów biorących udział w 2 badaniach obserwacyjnych (MDACC i IA/MC) i w 2 badaniach klinicznych z randomizacją (LY.12 i CORAL). W ramach niniejszej analizy klinicznej zastosowano analogiczne rozwiązanie, porównując AXI-CEL z SoC w oparciu o 1 badanie (SCHOLAR-1) opisane w 13 publikacjach i 2 raportach (Tabela 4, Tabela 2). Przeprowadzona aktualizacja przeszukań ukierunkowana na identyfikację badań dla SoC wskazała na wnioski zbliżone do tych wynikających z oceny NICE (szczegóły opisano w Aneksie A.3).

Ponieważ w populacji SCHOLAR-1 więcej chorych pochodziło z badań klinicznych (61%), zdecydowano o uwzględnieniu tej pracy w analizie efektywności klinicznej, a nie w analizie efektywności rzeczywistej.

Natomiast w ramach poszukiwania badań dla **TIS**, w wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono łącznie 1443 pozycje bibliograficzne (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1338 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 109 pozycji bibliograficznych (Rysunek 2).

Do analizy efektywności klinicznej zakwalifikowano 2 badania eksperymentalne dla TIS:

- 1 badanie kliniczne nierandomizowane (JULIET) opisane w 11 publikacjach,
- 1 badanie kliniczne nierandomizowane (Schuster 2017) opisane w 3 publikacjach (Tabela 5).

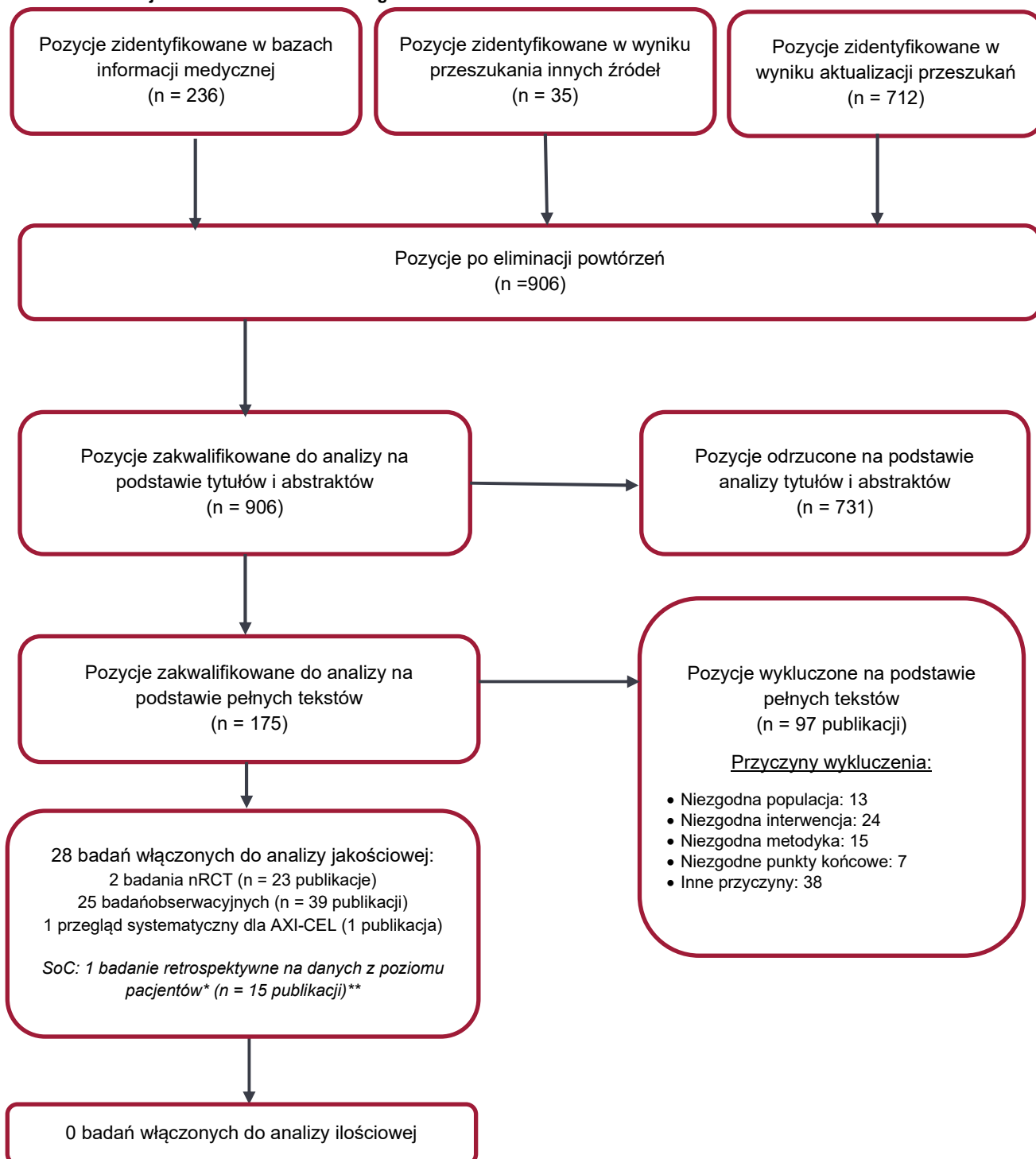
Ponadto do analizy efektywności rzeczywistej TIS zakwalifikowano 8 badań (opisanych w 12 publikacjach; Tabela 6).

Podsumowując, nie zidentyfikowano badań dla AXI-CEL, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (metaanaliza sieciowa, porównanie metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną), w związku z czym porównanie pośrednie AXI-CEL z TIS i z SoC wykonano w sposób jakościowy, a jego wyniki zaprezentowano w formie tabelarycznej.

W analizie przedstawiono także wyniki opublikowanych porównań pośrednich z dostosowaniem charakterystyk wyjściowych populacji dla **AXI-CEL vs SoC**.

Dodatkowo, do analizy włączono zidentyfikowaną w ramach przeszukania baz informacji medycznej publikację Oluwole 2020 [6, 7], w której przedstawiono wybrane wyniki porównania pośredniego **AXI-CEL z TIS** przeprowadzonego metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Szczegóły ww. porównania przedstawiono w Rozdz. 4.3.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dla AXI-CEL i SoC zgodnie z PRISMA



*Badanie bazujące na danych dla pacjentów z dwóch badań RCT i dwóch badań obserwacyjnych. [4]

** Dwie publikacje zawierają dane dla AXI-CEL i dla SOC (raport NICE oraz raport EMA) – łączna liczba niepowtarzających się publikacji włączonych do analizy wynosi 66.

Tabela 2.
Publikacje dla AXI-CEL włączone do analizy efektywności klinicznej

| Lp. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------|
| Badania dla AXI-CEL – ZUMA-1 | | | |
| 1. | Locke 2019 | Publikacja pełnotekstowa | [8] |
| 2. | Neelapu 2017a | Publikacja pełnotekstowa | [9] |
| 3. | Locke 2018b | Abstrakt konferencyjny | [10] |
| 4. | Locke 2017a | Publikacja pełnotekstowa | [11] |
| 5. | Lin 2018 | Abstrakt konferencyjny | [12] |
| 6. | Neelapu 2019a | Abstrakt konferencyjny | [13] |
| 7. | Neelapu 2019b | Abstrakt konferencyjny | [14] |
| 8. | Neelapu 2019c | Abstrakt konferencyjny | [15] |
| 9. | Neelapu 2019d | Poster konferencyjny | [16] |
| 10. | Neelapu 2019e | Abstrakt konferencyjny | [17] |
| 11. | Neelapu 2020a | Abstrakt konferencyjny | [18] |
| 12. | Neelapu 2020b | Abstrakt konferencyjny | [19] |
| 13. | NCT02348216 | Raport z clinicaltrials.gov | [20] |
| 14. | EudraCT2015-005007-86 | Raport z clinicaltrialsregister.eu | [21] |
| 15. | Raport EMA oceniający lek Yescarta* | | [22] |
| 16. | Raport EMA oceniający lek Yescarta we wskazaniach chorób rzadkich | | [23] |
| 17. | Raport NICE oceniający lek Yescarta* | | [4] |
| 18. | Raport FDA oceniający lek Yescarta | | [24] |
| 19. | Dane dla produktu leczniczego Yescarta opublikowane przez FDA | | [25] |
| Badania dla AXI-CEL – Kochenderfer 2017 | | | |
| 20. | Kochenderfer 2017a | Publikacja pełnotekstowa | [26] |
| 21. | Kochenderfer 2017b | Publikacja pełnotekstowa | [27] |
| 22. | NCT00924326 | Raport z clinicaltrials.gov | [28] |
| 23. | Raport ICER 2018 oceniający terapię CAR-T | | [29] |
| Przegląd systematyczny dotyczący terapii AXI-CEL i TIS | | | |
| 24. | Cai 2020 | | [30] |

*W raporcie podano także wyniki dla badania SCHOLAR-1 dla SoC.

Tabela 3.
Publikacje dla AXI-CEL włączone do analizy efektywności rzeczywistej

| Lp. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|---------------------------------------------|----------------|--------------------------------------|------|
| Badania dla AXI-CEL – Nastoupil 2020 | | | |
| 1. | Nastoupil 2020 | Publikacja pełnotekstowa | [31] |
| 2. | Nastoupil 2018 | Abstrakt i prezentacja konferencyjna | [32] |
| 3. | Sano 2019 | Abstrakt konferencyjny | [33] |
| 4. | Jacobs 2019 | Abstrakt konferencyjny | [34] |

| Lp. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------|------|
| 5. | Jain 2019 | Abstrakt konferencyjny | [35] |
| 6. | Spiegel 2019 | Abstrakt konferencyjny | [36] |
| Badania dla AXI-CEL – Jacobson 2020 | | | |
| 7. | Jacobson 2020 | Publ kacja pełnotekstowa | [37] |
| 8. | Jacobson 2018 | Abstrakt konferencyjny | [38] |
| 9. | Chow 2018 | Abstrakt konferencyjny | [39] |
| Badania dla AXI-CEL – CIBMTR | | | |
| 10. | Pasquini 2019a | Abstrakt konferencyjny | [40] |
| 11. | Pasquini 2019b | Prezentacja konferencyjna | [41] |
| Badania dla AXI-CEL – Gajra 2020 | | | |
| 12. | Gajra 2020 | Publ kacja pełnotekstowa | [42] |
| 13. | Gajra 2019 | Abstrakt konferencyjny | [43] |
| Badania dla AXI-CEL – Melody 2019 | | | |
| 14. | Melody 2019a | Abstrakt konferencyjny | [44] |
| 15. | Melody 2019b | Abstrakt konferencyjny | [45] |
| 16. | Melody 2019c | Abstrakt konferencyjny | [46] |
| Badania dla AXI-CEL – Logue 2019 | | | |
| 17. | Logue 2019 | Abstrakt konferencyjny | [47] |
| 18. | Kotani 2019 | Abstrakt konferencyjny | [48] |
| Badanie dla AXI-CEL – Pennisi 2020 | | | |
| 19. | Pennisi 2020a | Publ kacja pełnotekstowa | [49] |
| 20. | Pennisi 2020b | Abstrakt konferencyjny | [50] |
| Badanie dla AXI-CEL – Sesques 2020 | | | |
| 21. | Sesques 2020a | Publ kacja pełnotekstowa | [51] |
| 22. | Sesques 2020b | Abstrakt konferencyjny | [52] |
| Pozostałe badania dla AXI-CEL dotyczące efektywności rzeczywistej | | | |
| 23. | Abbasi 2019 | Publ kacja pełnotekstowa | [53] |
| 24. | Byrne 2019 | Abstrakt konferencyjny | [54] |
| 25. | Faramand 2019 | Abstrakt konferencyjny | [55] |
| 26. | Gupta 2020 | Publ kacja pełnotekstowa | [56] |
| 27. | Hashmi 2019 | Abstrakt konferencyjny | [57] |
| 28. | Holtzman 2019 | Abstrakt konferencyjny | [58] |
| 29. | Hsu 2019 | Abstrakt konferencyjny | [59] |
| 30. | Kubusek 2020 | Abstrakt konferencyjny | [60] |
| 31. | Mian 2019 | Abstrakt konferencyjny | [61] |
| 32. | Mirza 2020 | Abstrakt konferencyjny | [62] |
| 33. | Nahas 2019 | Abstrakt konferencyjny | [63] |

| Lp. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|-----|----------------|--------------------------|------|
| 34. | Riedell 2019 | Abstrakt konferencyjny | [64] |
| 35. | Sequeira 2019 | Abstrakt konferencyjny | [65] |
| 36. | Sohlbach 2020 | Abstrakt konferencyjny | [66] |
| 37. | Strati 2019 | Abstrakt konferencyjny | [67] |
| 38. | Sworder 2019 | Abstrakt konferencyjny | [68] |
| 39. | Wudhikarn 2020 | Publ kacja pełnotekstowa | [69] |

Tabela 4.
Badanie dla SoC włączone do analizy efektywności klinicznej

| Lp. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|
| SCHOLAR-1 | | | |
| 1. | Crump 2017 | Publ kacja pełnotekstowa | [70] |
| 2. | Raport EMA oceniający lek Yescarta i zawierający wyniki dla badania SCHOLAR-1 | | [22] |
| 3. | Raport NICE oceniający lek Yescarta i zawierający wyniki dla badania SCHOLAR-1 | | [4] |
| Składowa badania SCHOLAR-1: badanie LY12 | | | |
| 4. | Kuruvilla 2015 | Publ kacja pełnotekstowa | [71] |
| 5. | Davison 2017 | Publ kacja pełnotekstowa | [72] |
| 6. | Crump 2014 | Publ kacja pełnotekstowa | [73] |
| 7. | Bosch 2018 | Publ kacja pełnotekstowa | [74] |
| 8. | NCT00078949 | Raport z clinicaltrials.gov | [75] |
| Składowa badania SCHOLAR-1: badanie CORAL | | | |
| 9. | Cuccuini 2012 | Publ kacja pełnotekstowa | [76] |
| 10. | Gisse brecht 2010 | Publ kacja pełnotekstowa | [77] |
| 11. | Gisse brecht 2012 | Publ kacja pełnotekstowa | [78] |
| 12. | NCT00137995 | Raport z clinicaltrials.gov | [79] |
| Składowa badania SCHOLAR-1: badanie IAMC | | | |
| 13. | Maurer 2014 | Publ kacja pełnotekstowa | [80] |
| 14. | Thompson 2014 | Publ kacja pełnotekstowa | [81] |
| Składowa badania SCHOLAR-1: badanie MDACC | | | |
| 15. | Ahmed 2015 | Abstrakt konferencyjny | [82] |

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań dla TIS zgodnie z PRISMA

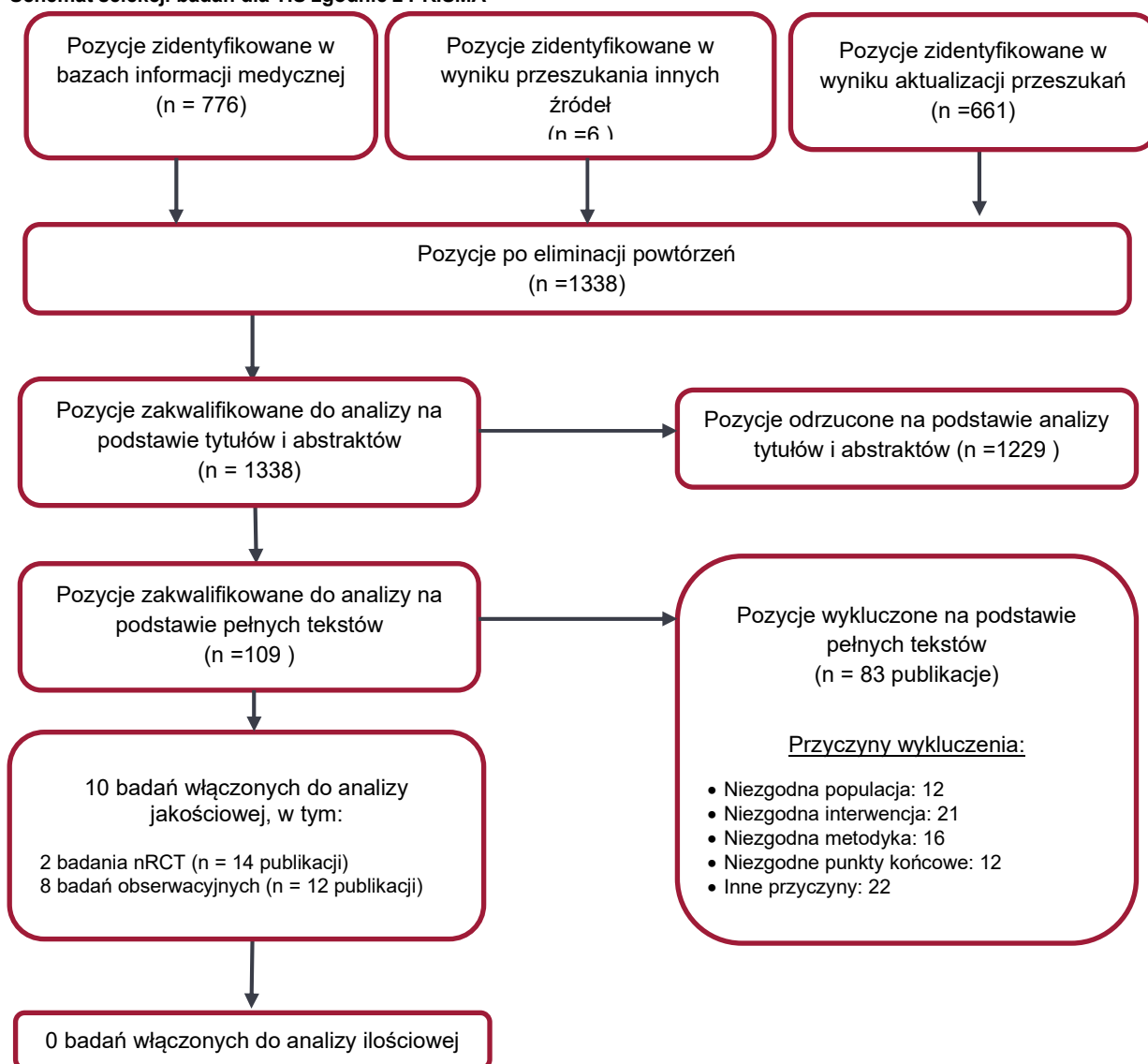


Tabela 5.
Badania włączone do analizy klinicznej obejmujące analizę skuteczności TIS

| L.p. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|---------------|-----------------------|-------------------------------------|------|
| JULIET | | | |
| 1. | Schuster 2019a | Publikacja pełnotekstowa | [83] |
| 2. | Schuster 2019b | Abstrakt konferencyjny | [84] |
| 3. | Schuster 2019c | Abstrakt konferencyjny | [85] |
| 4. | Schuster 2018a | Abstrakt konferencyjny | [86] |
| 5. | Bachanova 2019 | Abstrakt konferencyjny | [87] |
| 6. | NCT02445248 | Raport z clinicaltrials.gov | [88] |
| 7. | EudraCT2014-003060-20 | Raport z clinicaltrialsregister.eu | [89] |
| 8. | | Raport EMA oceniający lek Kymriah | [90] |
| 9. | | Raport NICE oceniający lek Kymriah* | [91] |

| L.p. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| 10. | Raport FDA oceniający lek Kymriah | | [92] |
| 11. | Raport Norweskiej Agencji Leków dotyczący leku Kymriah* | | [93] |
| Badania dla TIS – Schuster 2017 | | | |
| 12. | Schuster 2017 | Publikacja pełnotekstowa | [94] |
| 13. | Chong 2019 | Abstrakt konferencyjny | [95] |
| 14. | Raport ICER 2018 oceniający lek terapię CAR-T | | [29] |

Tabela 6.
Publikacje dla TIS włączone do analizy efektywności rzeczywistej[84]

| L.p. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|------|
| Badanie CIBMTR | | | |
| 1. | Jaglowski 2019 | Abstrakt konferencyjny | [96] |
| 2. | Pasquini 2019 | Abstrakt konferencyjny | [97] |
| Pennisi 2020 | | | |
| 3. | Pennisi 2020a | Publikacja pełnotekstowa | [49] |
| 4. | Pennisi 2020b | Abstrakt konferencyjny | [50] |
| Sesques 2020 | | | |
| 5. | Sesques 2020a | Publikacja pełnotekstowa | [51] |
| 6. | Sesques 2020b | Abstrakt konferencyjny | [52] |
| Gajra 2020 | | | |
| 7. | Gajra 2020 | Publikacja pełnotekstowa | [42] |
| 8. | Gajra 2019 | Abstrakt konferencyjny | [43] |
| Pozostałe badania dla TIS dotyczące efektywności rzeczywistej | | | |
| 9. | Gupta 2020 | Publikacja pełnotekstowa | [56] |
| 10. | Riedell 2019 | Abstrakt konferencyjny | [64] |
| 11. | Svoboda 2019 | Abstrakt konferencyjny | [98] |
| 12. | Wudhikarn 2020 | Publikacja pełnotekstowa | [69] |

3.2. Charakterystyka badań eksperymentalnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę badań klinicznych:

- ZUMA-1, Kochenderfer 2017 dla AXI-CEL,
- JULIET, Schuster 2017 dla TIS,

oraz badania obejmującego dane z badań klinicznych i obserwacyjnych SCHOLAR-1 dla SoC.

3.2.1. Badania dla AXI-CEL

3.2.1.1. ZUMA-1

Badanie ZUMA-1 stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną, otwartą próbę kliniczną I/II fazy, oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL (typ IID wg AOTMiT).

W badaniu ZUMA-1 uczestniczyli dorośli pacjenci:

- z potwierdzonym histologicznie DLBCL, PMBCL lub TFL,
- z oporną/nawrotową chorobą zdefiniowaną jako:
 - brak odpowiedzi (stabilizacja lub progresja choroby) na ostatnią otrzymaną linię chemioterapii lub progresja lub nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 mies. po przebyciu ASCT,
- którzy uprzednio byli leczeni przeciwciałem monoklonalnym anti-CD-20 oraz schematem chemioterapii zawierającym antracykliny.

W badaniu ZUMA-1 włączano pacjentów z DLBCL, PMBCL oraz TFL, których diagnoza opierała się na klasyfikacji WHO z 2008 roku. W ramach nowej klasyfikacji WHO z 2016 roku wyodrębniono grupę chłoniaków z komórek B o dużym stopniu złośliwości (tzw. chłoniaki HGBCL), które charakteryzuje rearanżacja genów *MYC* i *BCL2* oraz/lub rearanżacja *BCL6* (rearanżacje aktywujące dwa lub trzy onkogeny; tzw. *double/triple hit lymphoma*). Należy podkreślić, że populacja włączona do badania ZUMA-1 objęła 6% pacjentów DLBCL, które zgodnie z nową klasyfikacją odpowiada diagnozie HGBCL.

Badanie ZUMA-1 składało się z dwóch faz:

- badanie I fazy, w ramach którego 7 pacjentom podano AXI-CEL (ocena bezpieczeństwa terapii),
- badanie II fazy, w ramach którego 101 pacjentów otrzymało AXI-CEL (ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii).

AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 2×10^6 limfocytów CAR-T anti-CD19 na kilogram masy ciała po zastosowaniu kondycjonowania przed leczeniem w postaci chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej infuzję cyklofosfamidu w dawce $500 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$ oraz fludarabiny w dawce $30 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$ w 5., 4., i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL. U pacjentów z początkową odpowiedzią na leczenie AXI-CEL, u których wystąpiła progresja choroby co najmniej 3 miesiące po podaniu AXI-CEL możliwe było ponowne poddanie terapii kondycjonującej i AXI-CEL. Zgodnie z

protokołem terapii pomostowa (ang. „*bridging therapy*”) pomiędzy leukaferazą i terapią limfodeplecyjną nie była dopuszczona.

W I. fazie badania ZUMA-1 uczestniczyło 7 pacjentów w wieku od 29 do 69 lat (mediana 59 lat), z przewagą chorych płci męskiej (5 pacjentów). U wszystkich pacjentów zdiagnozowano DLBCL, a u 4 osób w momencie diagnozy choroba znajdowała się w stadium uogólnienia (III lub IV stopień). Stan sprawności wszystkich pacjentów w skali ECOG mieścił się w przedziale 0–1 (u 4 pacjentów wynosił 0). U 1 pacjenta choroba była pierwotnie oporna, u 1 pacjenta wystąpiła oporność na 2 zastosowane po sobie linie leczenia, u 3 pacjentów pojawiła się oporność na drugą lub kolejne linie leczenia, a u 4 pacjentów wystąpił nawrót po przebytym ASCT.

W II fazie badania ZUMA-1 uczestniczyli pacjenci w wieku od 23 do 76 lat (mediana 58 lat), z przewagą chorych płci męskiej (67%). U pacjentów zdiagnozowano DLBCL (76%; kohorta 1.), PMBCL (8%) lub TFL (16%) – kohorta 2¹. Większość pacjentów w momencie diagnozy miała zaawansowaną chorobę lub chorobę w stadium uogólnienia (85% chorych z III–IV stopniem zaawansowania). Stopień sprawności wszystkich pacjentów wynosił 0–1 w skali ECOG, gdzie prawie 60% pacjentów miało ECOG wynoszący 1. U 90% pacjentów stwierdzono pozytywny status antygenu CD19.

Mediana uprzednio stosowanych linii leczenia wynosiła 3 (IQR 2–4), a prawie 70% pacjentów przebyło przynajmniej 3 linie leczenia. Pierwotnie oporna choroba występowała u 26% pacjentów, oporność na 2 zastosowane po sobie linie leczenia wystąpiła u 53% pacjentów, oporność na drugą lub kolejne linie leczenia dotyczyła prawie 80% pacjentów, natomiast nawrót po ASCT stwierdzono u 21% pacjentów.

Badanie ZUMA-1 nie zostało ukończone (badanie w toku), natomiast dotychczas na podstawie już uzyskanych wyników, przeprowadzono 4 analizy pośrednie (IA, ang. *interim analysis*):

- jedną dla fazy I obejmującą dane zebrane do dnia 27 stycznia 2017 roku (*cut-off*), tj. w momencie, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 8,7 mies. – (IA, I faza badania),
- trzy dla fazy I/II. (IA1, IA2) obejmujące dane:
 - zebrane do dnia 11 sierpnia 2017 roku (*cut-off*), tj. w momencie, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 15,4 mies. – (IA1, I/II faza badania).
 - zebrane do dnia 11 sierpnia 2018 roku (*cut-off*), tj. w momencie, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 27,1 mies. – (IA2, I/II faza badania),
 - zebrane, gdy mediana obserwacji wynosiła 39,1 mies. (brak informacji o *cut-off*; dane opublikowane pod koniec 2019 roku),

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ZUMA-1 była ocena bezpieczeństwa terapii (I faza badania) oraz odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza zgodnie z kryteriami IWG z 2007 roku (II faza badania). W badaniu analizowano także: odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS),

¹ W ramach badania ZUMA-1 oprócz kohort 1. i 2. ujęto także kohortę 3. (ocena zasadności wczesnego, profilaktycznego stosowania tocilizumabu) oraz kohorta 4. (ocena zasadności wczesnego stosowania glikokortykosteroidów w ramach postępowania z CRS) [99], których nie ujęto w niniejszej analizie ze względu na brak zgodności z ChPL Yescarta [100].

a także bezpieczeństwo terapii oraz poziom komórek CAR-T we krwi i poziom cytokin w surowicy. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali leczenie AXI-CEL.

Wiarygodność badania ZUMA-1 w skali NICE oceniono na 7/8 pkt. Najważniejszym ograniczeniem był brak konsekwentnego włączania pacjentów do badania. Sponsorem badania była firma Kite Pharma i Leukemia and Lymphoma Society Therapy Acceleration Program.

3.2.1.2. Kochenderfer 2017

Badanie Kochenderfer 2017 to jednośrodkowe, jednoramienne otwarte badanie II fazy (typ IID wg AOTMiT) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL u opornych lub nawrotowych pacjentów z DLBCL, PMBCL, TFL, i niestanowiącymi populacji docelowej DLBCL powstałym na skutek transformacji Richtera z CLL, FL i MCL. Do badania włączano pacjentów z potwierdzoną ekspresją antyCD19 i potwierdzeniem mierzalnej choroby po zastosowaniu co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia (w tym jednej zawierającej doksorubicynę i rytuksymab).

Interwencję AXI-CEL w postaci jednorazowej infuzji CAR T (1×10^6 limfocytów CAR T anty-CD19 na kilogram masy ciała) otrzymało 22 pacjentów. Wcześniej zastosowano u pacjentów chemioterapię limfodeplecyjną (infuzję cyklofosfamidu w dawce 300 lub 500 mg/m²/dzień oraz fludarabiny w dawce 30 mg/m²/dzień w 5., 4., i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL. Mediana wieku pacjentów wynosiła 58 lat. Większość pacjentów (55%) stanowili pacjenci z DLBCL, u 14% zdiagnozowano TFL u pozostałych pacjentów zdiagnozowano PMBCL, FL i MCL (po 9%) i DLBCL, powstały w wyniku transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej (1%). Mediana wcześniejszych terapii stosowanych przez pacjentów wynosiła 4. U połowy pacjentów wystąpiła oporność na wcześniej stosowane leczenie, z czego u 78% wystąpiła oporność na co najmniej 2 linie leczenia. U 23% chorych zastosowano wcześniej procedurę ASCT. W zidentyfikowanych publikacjach do badania Kochenderfer 2017 nie odnaleziono informacji dotyczących statusu sprawności pacjentów wg ECOG jak również informacji o stadium choroby oraz o okresie obserwacji dla którego raportowano wyniki.

W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo (nie określono w jednoznaczny sposób pierwszorzędowego punktu końcowego). Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano zgodnie z mITT (wszyscy pacjenci, którym podano infuzję AXI-CEL). Wiarygodność badania oceniono na 6 w 8-punktowej skali NICE (nie przyznano 1 punktu z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania, oraz z 1 punktu z powodu prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku). Sponsorem badania był National Cancer Institute.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania ZUMA-1 i Kochenderfer 2017 przedstawiono w Aneksie (Aneks B, B.1).

3.2.2. Badania dla TIS

3.2.2.1. JULIET

Badanie o akronimie JULIET stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną próbę kliniczną II fazy (typ IID wg AOTMiT), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS. Populacją docelową badania JULIET byli dorośli pacjenci z nawrotem lub opornym na leczenie DLBCL oraz TFL i HGBCL pomimo zastosowania co najmniej 2 poprzednich linii leczenia. Z badania wykluczano pacjentów z PMBCL.

Badanie składało się z dwóch grup pacjentów, określonych jako kohorta główna („*main cohort*” oraz kohorta A („*cohort A*”). Główną kohortę (N = 99) stanowili pacjenci, którzy otrzymywali infuzję TIS wyprodukowanym (genetyczna modyfikacja limfocytów T) w USA (kriokonserwowany TIS). Kohortę A (N = 16) stanowili pacjenci, którzy otrzymywali TIS wyprodukowany w Unii Europejskiej.

TIS podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej od 1 do 5×10^8 limfocytów CAR T anty CD19 na kilogram masy ciała. Infuzję TIS poprzedzało kondycjonowanie chemioterapią limfodeplecyjną w postaci cyklofosfamid i fludarabiny lub bendamustyny. Protokół badania JULIET dopuszczał zastosowanie terapii pomostowej.

Zgodnie z danymi raportowanymi dla dłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 19,3 miesiąca) do badania włączono łącznie 167 pacjentów. Infuzję TIS otrzymało 115 pacjentów (podana dalej charakterystyka odnosi się do pacjentów, którzy otrzymali infuzję). Mediana wieku wyniosła 56 lat. Mediana wieku wyniosła 56 lat. U większości pacjentów występował DLBCL (79%). U 21% doszło do transformacji chłoniaka grudkowego. do DLBCL. W przypadku 76% pacjentów występowała zaawansowana choroba lub choroba rozsiana (III lub IV stopień zaawansowania). Stopień sprawności wg ECOG wynosił u wszystkich pacjentów 0 lub 1 z nieznaczną przewagą pacjentów z lepszym stanem (55% ze stanem ocenionym na 0).

Większość tj. 52% osób stosowało wcześniej ≥ 3 linie leczenia DLBCL. Oporność występowała u 55% pacjentów, a choroba nawrotowa u 45% pacjentów. Auto-HSCT zostało uprzednio przeprowadzone u 49% pacjentów. U 90% pacjentów przed infuzją zastosowano terapię pomostową.

Badanie JULIET jest badaniem w toku. Jak wyżej wspomniano dostępne są dane dla krótszego okresu obserwacji (mediana 13,9 miesiąca; *cut-off* 8 grudnia 2017 roku) oraz dłuższego okresu obserwacji (mediana 19,3 miesiąca; *cut-off* 21 maja 2018 roku).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania JULIET był odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie (definiowany jako suma odpowiedzi całkowitej i częściowej) oceniony przez niezależną komisję wg kryteriów Lugano. Pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi był m.in. czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo terapii i poziom biomarkerów. Analizę skuteczności przeprowadzono zarówno zgodnie z ITT (wszyscy włączeni do badania) jak i mITT (wszyscy, którzy otrzymali infuzję TIS lub w przypadku analizy odnośnie do odpowiedzi na leczenie

pacjenci, którym podano TIS wyprodukowany w USA (główna kohorta), dla których czas obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące przed datą *cut off*), bezpieczeństwo oceniano zgodnie z mITT (wszyscy, którzy otrzymali infuzję TIS).

Wiarygodność badania oceniono na 7 w 8-punktowej skali NICE (nie przyznano 1 punktu z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania). Sponsorem badania była firma Novartis.

3.2.2.2. Schuster 2017

Badanie Schuster 2017 to jednoramienne badanie II fazy o charakterze otwartym (typ IID wg AOTMiT), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS w populacji pacjentów z nawrotem lub opornym na leczenie DLBCL lub FL (ze względu na przedmiot niniejszej analizy dalszy opis dotyczy charakterystyki pacjentów z DLBCL, charakterystyka pacjentów spoza populacji docelowej tj. z FL jest przedstawiona w Aneksie (Aneks B, B.2))

Opierając się na danych dostępnych przedstawionych dla mediany okresu obserwacji równej 28,6 miesięcy (*cutoff*: 7 maja 2017 roku) w badaniu wzięło udział 23 pacjentów z DLBCL. Jednorazową infuzję w postaci $1-5 \times 10^8$ limfocytów CAR T anty CD19 na kilogram masy ciała otrzymało 14 pacjentów. Infuzję TIS poprzedził 1 cykl chemioterapii limfodeplecyjnej (skład chemioterapii zależnie od wyboru lekarza obejmował m.in. zmodyfikowany schemat EPOCH lub schematy z bendamustyną, radioterapią z cyklofosfamidem lub schematy z etopozydem i cyklofosfamidem w bolusie). Mediana wieku pacjentów z DLBCL wynosiła 58 lat. Większość populacji stanowili mężczyźni (79%). U 64% pacjentów występowała zaawansowana choroba lub choroba rozsiana (III lub IV stopień zaawansowania). Mediana stopnia sprawności wg ECOG wynosiła 1. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3. Oporność występowała u 86%. Auto-HSCT zostało uprzednio przeprowadzone u 50%, a allo-HSCT u 7% pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania Schuster 2017 był odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie oceniony w 3. Miesiącu leczenia wg kryteriów IWG 1999. Pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi był m.in. czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, bezpieczeństwo terapii i farmakokinetyka. Analizę skuteczności przeprowadzono zarówno zgodnie z ITT (wszyscy włączeni do badania) jak i mITT (wszyscy, którzy otrzymali infuzję TIS). Bezpieczeństwo oceniano zgodnie z mITT (wszyscy, którzy otrzymali infuzję TIS).

Wiarygodność badania oceniono na 5 w 8-punktowej skali NICE (nie przyznano 1 punktu z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania, oraz z 1 punktu z powodu prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku i za brak przeprowadzenia analizy wyników w warstwach) Sponsorem badania była firma Novartis.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania JULIET i Schuster 2017 przedstawiono w Aneksie (Aneks B, B.2).

3.2.3. Badanie dla SoC (SCHOLAR-1)

Badanie SCHOLAR-1 stanowiło retrospektywną analizę skuteczności leczenia opornego na terapię DLBCL (typ IVC wg AOTMiT) przeprowadzoną w oparciu o dane pacjentów (*patients-level data*) pochodzących z 4 badań:

- 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC,
- 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL.

Łącznie do badania SCHOLAR-1 włączono 636 pacjentów leczonych schematem SoC z powodu DLBCL, PMBCL lub TFL (łącznie u 93% pacjentów), u których stwierdzono:

- nawrotową/oporną chorobę tj.:
 - progresja choroby mimo zastosowania ≥ 4 cykli pierwszej linii leczenia (choroba oporna), lub
 - stabilizacja choroby jako najlepsza uzyskana odpowiedź na podanie 2 cykli kolejnej linii chemioterapii, lub
 - nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy po ASCT,
- leczonych uprzednio przeciwciałem monoklonalnym anti-CD-20 i schematem zawierającym antracykliny.

We wszystkich badaniach większość chorych miała zdiagnozowany DLBCL (76–100%; Tabela 7), a schematy stosowane w ramach SoC były zróżnicowane (Tabela 8).

Tabela 7.
Rodzaj choroby diagnozowany u pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-1

| Badania składowe analizowane zbiorczo w ramach SCHOLAR-1 | Odsetek pacjentów (n/N (%)) | | | |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------|--------------|
| | DLBCL | PMBCL | TFL | Inne |
| MDACC | 126/165 (76%) | 2/165 (1%) | 5/165 (3%) | 32/165 (19%) |
| IA/MC | 73/82 (89%) | 0/82 (0%) | 0/82 (0%) | 9/82 (11%) |
| LY. 12 | 183/219 (84%) | 12/219 (6%) | 22/219 (10%) | 2/219 (1%) |
| CORAL | 170/170 (100%) | 0/170 (0%) | 0/170 (0%) | 0/170 (0%) |
| Ogółem | 552/636 (87%) | 14/636 (2%) | 27/636 (4%) | 43/636 (7%) |

Dane pochodzą z raportu NICE dla AXI-CEL.

Tabela 8.
Schematy SoC stosowane w badaniach składowych SCHOLAR-1

| Badania składowe analizowane zbiorczo w ramach SCHOLAR-1 | Schemat SoC stosowany u pacjentów z opornym DLBCL (≥ 2 linia leczenia) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MDACC | Schematy CTH skojarzone z RTX (Hyper CVAD, ICE, DHAP, ESHAP, Gex-Ox, Metotretsat + Cytarabina), inne schematy CTH, badania kliniczne |
| IA/MC | bd |
| LY. 12 | GDP, DHAP |
| CORAL | R-ICE, R-DHAP |

DHAP/R-DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna ± rytuksymab; ESHAP – etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna; Gem-Ox – gemcytabina, oksaliplatyna; GDP – cisplatyna, gemcytabina, deksametazon; Hyper-CVAD – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon; ICE /R-ICE – etopozyd, karboplatyna, ifosfamid ± rytuksymab;

W badaniu SCHOLAR-1 uczestniczyli pacjenci w wieku od 19 do 81 lat (mediana 55 lat), z przewagą chorych płci męskiej (64%). Pacjenci w momencie kwalifikacji do badań wchodzących w skład pracy SCHOLAR-1 mieli w większości rozpoznaną chorobę w stadium uogólnienia (III lub IV stopień zaawansowania u 72% pacjentów). Stopień sprawności większości pacjentów w skali ECOG wynosił 0–1 (73% pacjentów). Pierwotnie oporna choroba występowało u około 30% pacjentów, uprzednie leczenie 2 lub 3 liniami przebyła połowa pacjentów, oporność po co najmniej 2 liniach leczenia pojawiła się u połowy pacjentów, a nawrót po ASCT wystąpił u ponad 20% pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania SCHOLAR-1 była odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana zgodnie z kryteriami IWG z 1999 roku. W badaniu analizowano także przeżycie całkowite (OS). Analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do pacjentów spełniających kryteria włączenia do SCHOLAR-1. Bezpieczeństwo terapii SoC nie było przedmiotem badania SCHOLAR-1 i było analizowane wyłącznie w jego poszczególnych badaniach składowych (MDACC, IA/MC, LY.12 oraz CORAL).

Wiarygodność badania SCHOLAR-1 w skali NICE oceniono na 6/8 pkt. Najważniejszymi ograniczeniami były brak konsekwentnego włączania pacjentów do badania oraz retrospektywny charakter badania. Sponsorem badania była firma Kite Pharma.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B, B.3).

3.2.4. Analiza homogeniczności badań klinicznych

Badania kliniczne włączone do niniejszej analizy obejmują:

- próby przeprowadzone w warunkach kontrolowanych (badanie ZUMA-1, Kochenderfer 2017),
- próby przeprowadzone w warunkach kontrolowanych (badanie JULIET, Schuster 2017),
- badanie SCHOLAR-1, w którym uwzględniono pacjentów pochodzących z 4 czterech prac, w tym dwóch badań klinicznych (61% chorych) oraz 2 badań obserwacyjnych.

Charakterystyka pacjentów włączonych do ww. badań wydaje się być porównywalna pod względem wieku oraz płci. W badaniu ZUMA-1 (faza II), oraz JULIET i Schuster 2017 stopień sprawności wszystkich pacjentów wynosił 0–1, natomiast w badaniu SCHOLAR-1 uczestniczyli również chorzy w gorszym stanie ogólnym (w badaniu Kochenderfer 2017 dla AXI-CEL nie przedstawiono danych dotyczących stopnia sprawności ECOG; Tabela 9).

W analizowanych badaniach DLBCL zdiagnozowano u większości pacjentów (50–100% pacjentów), natomiast pacjenci z PMBCL stanowili odpowiednio 8%, 9% i 2% chorych badania ZUMA-1, Kochenderfer 2017 oraz SCHOLAR-1. W badaniu JULIET obecność PMBCL stanowiło kryterium wykluczenia z badania, więc takich pacjentów nie było w badaniu. W badaniu Schuster 2017 uwzględniano w niniejszej analizie klinicznej jedynie grupę pacjentów, do której włączono tylko pacjentów z DLBCL, więc w tym badaniu również nie było pacjentów z PMBCL (Tabela 10). Pacjenci z

TFL stanowili w badaniu ZUMA-1, Kochenderfer 2017, JULIET i SCHOLAR-1 odpowiednio 16%, 14%, 18% i 4%. W badaniu ZUMA-1 podano informację o 6 pacjentach z HGBCL. Pacjenci z HGBCL stanowili 6% całej populacji. W pozostałych badaniach podano informację o pacjentach z innym typem chłoniaka (odpowiednio 18%, 2% i 7% w badaniach Kochenderfer 2017, JULIET, i SCHOLAR-1).

Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania lub uogólnienia choroby mieścił się w zakresie od 64% do 85%, natomiast odsetek chorych cechujących się niskim ryzykiem według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego wahał się od 49% do 54% (Tabela 10).

Mediana liczby wcześniejszych terapii (w tym też chemioterapii) różniła się nieznacznie między badaniami. Najwięcej linii leczenia odnotowano u pacjentów leczonych AXI-CEL w ramach badania Kochenderfer 2017 oraz leczonych SoC w ramach badania SCHOLAR 1 (mediana w obu badaniach 4), nieco mniej w badaniu ZUMA-1 dla AXI-CEL i Schuster 2017 dla TIS (mediana w obu badaniach 3, (Tabela 11). W przypadku badania JULIET nie podano mediany liczby wcześniejszych terapii. W prawie wszystkich analizowanych badaniach większość pacjentów przebyła przynajmniej 2 linii leczenia (jedynie w badaniu Schuster 2017 nie podano danych dotyczących liczby przbytych wcześniej linii leczenia), a nawrót po ASCT wystąpił u porównywalnego odsetka pacjentów tj. u 21%, 22% i 23% w badaniu ZUMA 1, SCHOLAR i Kochenderfer 2017 (Tabela 11).

Badania Kochenderfer 2017 i Schuster 2017 są próbami klinicznymi przeprowadzonymi na bardzo niskiej liczbie pacjentów (14 i 22 chorych), o umiarkowanej wiarygodności w skali NICE (5/8 pkt.). Natomiast pozostałe badania (ZUMA-1, JULIET oraz SCHOLAR-1) to duże próby kliniczne obejmujące ponad 100 pacjentów, o wyższej wiarygodności wg skali NICE (6-7/8 pkt.), stanowiąc tym samym podstawowe źródła danych odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL, TIS i SoC. Populacja z badań w większości analizowanych charakterystyk (wiek, płeć, rodzaj choroby, stadium zaawansowania choroby, grupa ryzyka wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego) jest homogeniczna. Populacje z badań natomiast różnią się pod względem liczby wcześniejszych linii leczenia oraz rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii, jednak nie są to różnice, które uniemożliwiłyby przeprowadzenie jakościowego porównania pośredniego (w formie tabelarycznego zestawienia wyników).

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do wieku, płci i stanu sprawności pacjentów

| Cecha pacjentów | Odsetek pacjentów (n/N (%)) | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------|---------------|---------------------------|
| | AXI-CEL | | TIS | SoC | |
| | ZUMA-1 (II faza) | Kochenderfer 2017 | JULIET | Schuster 2017 | SCHOLAR-1 |
| | N = 101 | N = 22 | N = 115 | N = 14 | N = 636 |
| Wiek pacjentów | | | | | |
| Mediana (zakres) | 58 (23–76) | 58 (bd) | 56 (22–76) | 58 (25-77) | 55 (19–81) |
| Pacjenci ≥65 r.ż. | 24/101 (24) | bd | 26/115 (23%) | bd | 83/636 (13%) ^a |
| Płeć pacjentów | | | | | |
| Męska | 68/101 (67%) | bd | 71/115 (62%) | 7/14 (50%) | 407/636 (64%) |

| Cecha pacjentów | Odsetek pacjentów (n/N (%)) | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|---------------|
| | AXI-CEL | | TIS | | SoC |
| | ZUMA-1 (II faza) | Kochenderfer 2017 | JULIET | Schuster 2017 | SCHOLAR-1 |
| | N = 101 | N = 22 | N = 115 | N = 14 | N = 636 |
| Żeńska | 33/101 (33%) | bd | 44/115 (38%) | 7/14 (50%) | 229/636 (36%) |
| Stan sprawności (ECOG) | | | | | |
| 0 | 42/101 (42%) | bd | 65/115 (57%) | Podano medianę: 1 (0-1) | bd |
| 1 | 59/101 (58%) | bd | 50/115 (44%) | | bd |
| 2 | 0/101 (0%) | bd | 0/115 (0%) | | bd |
| 0-1 | 101/101 (100%) | bd | 115/115 (100%) | | 464/636 (73%) |
| 2-4 | 0/101 (0%) | bd | 0/115 (0%) | | 87/636 (14%) |
| Nieznany | 0/101 (0%) | bd | 0/115 (0%) | | 85/636 (13%) |

a) Dane pochodzą z raportu NICE dla AXI-CEL.

Tabela 10.

Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do podtypu NHL, stanu zaawansowania choroby i oceny w Międzynarodowym Indeksie Progностycznym

| Rodzaj choroby | Odsetek pacjentów (n/N (%)) | | | | |
|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------|---------------|--------------|
| | AXI-CEL | | TIS | | SoC |
| | ZUMA-1 (II faza) | Kochenderfer 2017 | JULIET | Schuster 2017 | SCHOLAR-1 |
| Podtyp NHL | | | | | |
| DLBCL | 77/101 (76) | 12/22 (55)* | 92/115 (79) | 14/28 (50)* | 552/636 (87) |
| PMBCL | 8/101 (8) | 2/22 (9)* | 0/115 (0) | 0 | 14/636 (2) |
| TFL | 16/101 (16) | 3/22 (14)* | 21/115 (18) | 0 | 27/636 (4) |
| HGBCL | 6/101 (6) | 0/22 (0)* | bd | 0 | bd |
| Inne | 0/101 (0) | 4/22 (18)* | 2/115 (2) | 14/28 (50)** | 43/636 (7) |
| Stan zaawansowania choroby | | | | | |
| I-II | 15/101 (15) | bd | 25/115 (23) | bd | 174/636 (27) |
| III-IV | 86/101 (85) | bd | 88/115 (77) | 9/14 (64) | 460/636 (72) |
| Nieznany | 0/101 (0) | bd | 0/115 (0) | bd | 2/636 (<1) |
| Międzynarodowy Indeks Progностyczny | | | | | |
| 0-1 | bd | bd | 31/115 (27) | bd | 159/636 (25) |
| 2 | bd | bd | bd | bd | 152/636 (24) |
| 0-2 | 55/101 (54) | bd | bd | bd | 311/636 (49) |
| 3-4 | 46/101 (46) | bd | 84/115 (73) | bd | 210/636 (33) |
| Nieznany | 0/101 (0) | bd | bd | bd | 115/636 (18) |

** Wyniki skuteczności raportowano dla DLBCL, PMBCL, TFL, w wynikach bezpieczeństwa dodatkowo ujęto pacjentów niestanowiących populacji docelowej tj. DLBCL powstałym na skutek transformacji Richtera z CLL, FL i MCL

*Wyniki dla skuteczności raportowano w podziale na DLBCL i FL. Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla DLBCL i FL (FL nie stanowi populacji docelowej).

Tabela 11.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do uprzednio przebytego leczenia

| Wcześniejsze leczenie | Odsetek pacjentów (n/N (%)) | | | | |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|---------------|----------------------|
| | AXI-CEL | | TIS | | SoC |
| | ZUMA-1 (II faza) | Kochenderfer 2017 | JULIET | Schuster 2017 | SCHOLAR-1 |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana [IQR]/(zakres) | 3 [2–4] | 4 [1-7] | bd | 3 [1-8] | 4 [3–5] ^a |
| 1 uprzednia linia leczenia | 3/101 (3%) | 1/22 (5%) | 5/115 (4%) | bd | 180/636 (28%)* |
| 2 uprzednie linie leczenia | 28/101 (28%) | 3/22 (14%) | 51/115 (44%) | bd | bd |
| 2–3 uprzednie linie leczenia | 59/101 (58%) ^a | 0 | 87/115 (75%) | bd | 314/636 (49%)* |
| ≥3 uprzednie linie leczenia | 70/101 (69%) | 18/22 (81) | 59/115 (51%) | bd | bd |
| ≥4 uprzednie linie leczenia | 40/101 (40%) ^a | 0 | 23/115 (20%) | bd | 1/636 (<1%)* |
| Oporność na 2 kolejne linie leczenia | 54/101 (53%) | bd | bd | bd | bd |
| Pierwotnie oporna choroba | 26/101 (26%) | 11/22 (50%) | 61/111 (55%) ^a | 12/14 (86%) | 180/636 (28%) |
| Oporność na 2. lub kolejne linie leczenia | 77/101 (76%) | 17/22 (78%) | bd | bd | 315/636 (50%) |
| Nawrót po ASCT | 21/101 (21%) | 5/22 (23) | 50/111 (45%) ^b | bd | 141/636 (22%) |

* liczba linii chemioterapii i przebytego ASCT, uwzględniono pacjentów opornych na chemioterapię, wykluczono pacjentów, którzy mieli nawrót po ASCT (78% pacjentów z badania)

a) Dane pochodzą z raportu NICE dla AXI-CEL.

b) Dane z analizy dla krótszego okresu obserwacji; uwzględniające charakterystykę 111 pacjentów, którzy otrzymali infuzję TIS (publikacja Schuster 2019a).

3.3. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

Do analizy efektywności rzeczywistej włączono 25 badań obserwacyjnych zawierających dane dla AXI-CEL oraz 8 badań obserwacyjnych zawierających dane dla TIS. Przeważająca liczba badań została opublikowana wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, co stanowi utrudnienie w analizie charakterystyk populacji, interwencji, a także w ocenie ich wiarygodności. Wyniki badań opublikowanych wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych należy interpretować z ostrożnością.

3.3.1. Badania obserwacyjne dla AXI-CEL

Badania dla AXI-CEL stanowiły zarówno próby retrospektywne (22 badania) i prospektywne (3 badania), do których włączono od 6 do 533 pacjentów. We wszystkich badaniach AXI-CEL podawano zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.

W badaniach obserwacyjnych dla AXI-CEL, uczestniczyli pacjenci:

- w wieku od 18 lat do 86 lat,
- spośród których od 49 do 74% stanowili mężczyźni,

- u których zdiagnozowano oporne/nawrotowe NHL, a najczęściej występującym podtypem był DLBCL, rzadziej diagnozowano TFL, PMBCL i inne podtypy.
- spośród których większość w momencie diagnozy miała zaawansowaną chorobę lub chorobę w stadium uogólnienia (III–IV stopniem zaawansowania)
- w większości o stopniu sprawności wynoszącym 0-1 wg ECOG.

Punkty końcowe oceniane w badaniach obejmowały m.in. odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz bezpieczeństwo terapii.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono z użyciem skali opracowanej przez NICE. Wiarygodność badań była głównie niska do umiarkowanej (zakres uzyskiwanych punktów w 8-punktowej skali NICE wynosił od 2 do 5 pkt.)

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Aneks C, Aneks D).

3.3.2. Badania obserwacyjne dla TIS

Badania dla TIS stanowiły zarówno próby retrospektywne (7 badań) i prospektywne (1 badanie), do których włączono od 9 do 70 pacjentów. We wszystkich badaniach TIS podawano zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. W badaniach obserwacyjnych dla TIS, uczestniczyli pacjenci:

- w wieku od 18 lat do prawie 89 lat,
- spośród których od 38% do 64% stanowili mężczyźni,
- u których zdiagnozowano NHL, a najczęściej występującym podtypem był DLBCL, rzadziej diagnozowano TFL, PMBCL i inne podtypy.
- spośród których większość w momencie diagnozy miała zaawansowaną chorobę lub chorobę w stadium uogólnienia (III–IV stopniem zaawansowania)
- w większości o stopniu sprawności wynoszącym 0-1 wg ECOG,
- leczeni uprzednio przynajmniej 2 liniami leczenia.

Punkty końcowe oceniane w badaniach obejmowały m.in. odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz bezpieczeństwo terapii.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono z użyciem skali opracowanej przez NICE. Wiarygodność badań była głównie niska do umiarkowanej (zakres uzyskiwanych punktów w 8-punktowej skali NICE wynosił od 2 do 5 pkt.)

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Aneks C, Aneks D).

4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego

4.1. Skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL

4.1.1. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu ZUMA-1 dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 39,1 mies.) wyniosła 25,8 mies. (Tabela 12, Wykres 1, Tabela 13)).

We wcześniej dostępnym okresie obserwacji (27,1 mies.) mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI-CEL nie została osiągnięta (Tabela 12, Wykres 2, Tabela 13).

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w badaniu ZUMA-1”

- po 6 miesiącach obserwacji wynosiło 78%,
- po 12 miesiącach 59%,
- po 18 miesiącach 52%
- po 36 miesiącach 47% (Tabela 14).

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego ZUMA-1 po 12 miesiącach obserwacji w grupie pacjentów leczonych uprzednio 2–3 liniami terapii było zbliżone do obserwowano w całej populacji włączonej do badania (Tabela 15), natomiast estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w badaniu ZUMA-1 po 6 i 12 miesiącach obserwacji w podgrupie pacjentów z CR wynosiło odpowiednio 98% i 65%, a w podgrupie pacjentów z PR wynosiło odpowiednio 64% i 53% (Tabela 139).

Tabela 12.
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | Faza badania | N | Mediana [95% CI] |
|---------------------|---------------------------|--------------|-----|--------------------------------|
| Przeżycie całkowite | 15,4 mies. | Faza I i II | 108 | NR [12; NE] |
| | | Faza II | 55 | CR: NE [10,4; NE] ^a |
| | | Faza II | 28 | PR: NE [5,7; NE] ^a |
| | | Faza II | 18 | NR: 5,7 [3,7; NE] ^a |
| | 27,1 mies. ^b | Faza II | 101 | NR [12,8; NE] |
| | 39,1 mies. ^c | Faza II | 101 | 25,8 [12,8; NE] |

NR – nie osiągnięto (ang. not reached); NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*)

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2019, wyniki w podziale dla pacjentów odnośnie do uzyskania oraz rodzaju odpowiedzi na leczenie.

b) Dane pochodzą z publikacji Locke 2019.

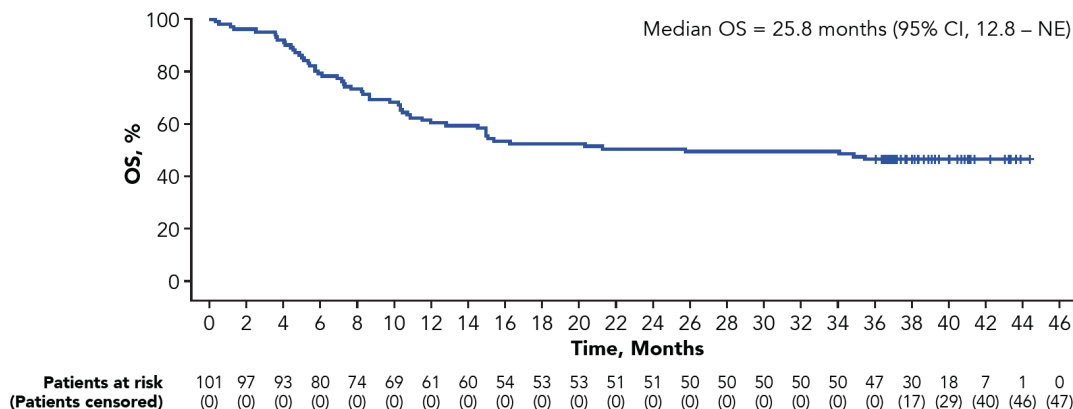
c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Neelapu 2019b.

Tabela 13.
Zgon u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1^a

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | Faza badania | N | n/N (%) |
|---------------|---------------------------|--------------|-----|-------------|
| Zgon | 27,1 mies. | Faza I | 7 | 4/7 (57) |
| | | Faza II | 101 | 50/101 (50) |
| | | Faza I/II | 108 | 54/108 (50) |

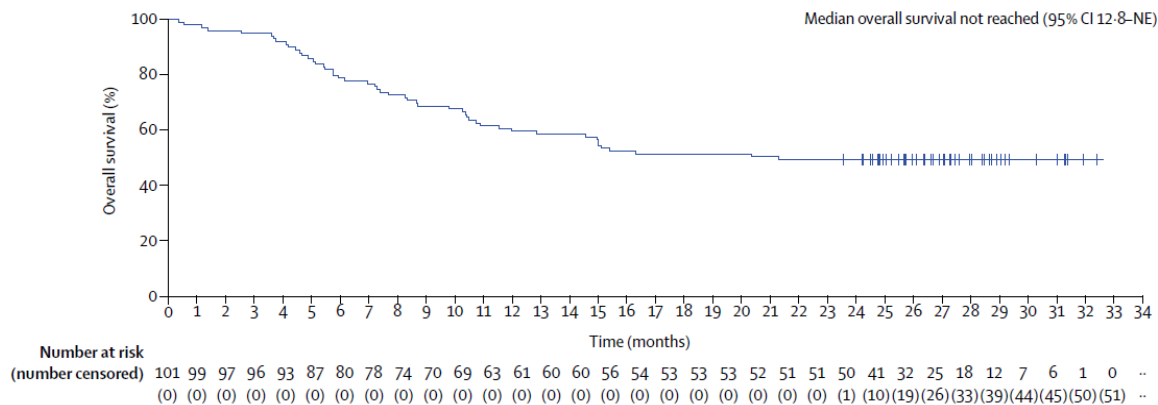
a) Dane pochodzą z publikacji Locke 2019.

Wykres 1.
Przeżycie całkowite pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 (dla mediany okresu obserwacji: 39,1 mies.)



Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Neelapu 2019b

Wykres 2.
Przeżycie całkowite pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 (dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.)



Dane pochodzą z publikacji Locke 2019

Tabela 14.
Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu, leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1

| Czas od otrzymania terapii | Faza badania | N | % [95% CI] |
|----------------------------|--------------|-----|-------------|
| 6 mies. | | | 78 [69; 85] |
| 12 mies. | Faza I i II | 108 | 59 [49; 68] |
| 18 mies. | | | 52 [41; 62] |
| 24 mies. ^a | | | 51 [40; 60] |
| 36 mies. ^b | Faza II | 101 | 47 [bd; bd] |

a) Dane pochodzą z publikacji Locke 2019.

b) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Neelapu 2019b.

Tabela 15.

Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych AXI-CEL w zależności od liczby wcześniejszych terapii w badaniu ZUMA-1

| Liczba wcześniejszych terapii | Czas od otrzymania terapii | Faza badania | N | % [95% CI] |
|-------------------------------|----------------------------|--------------|----|-------------|
| 2–3 | | | 62 | 65 [51; 75] |
| ≥4 | 12 mies. | Faza I i II | 43 | 51 [35; 65] |

Dane pochodzą z publikacji Locke 2018b.

Tabela 16.

Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych AXI-CEL, raportowane w zależności od uzyskania oraz rodzaju odpowiedzi na leczenie w badaniu ZUMA-1^a

| Rodzaj odpowiedzi na leczenie | Czas od otrzymania terapii | Faza badania | N | % [95% CI] |
|-------------------------------|----------------------------|--------------|----|------------|
| CR | | | | |
| CR | 6 mies. | Faza II | 55 | 98 [bd] |
| | 12 mies. | Faza II | 55 | 65 [bd] |
| | 24 mies. | Faza II | 55 | NE |
| PR | | | | |
| PR | 6 mies. | Faza II | 28 | 64 [bd] |
| | 12 mies. | Faza II | 28 | 53 [bd] |
| | 24 mies. | Faza II | 28 | NE |
| NR | | | | |
| NR | 6 mies. | Faza II | 18 | 49 [bd] |
| | 12 mies. | Faza II | 18 | NE |
| | 24 mies. | Faza II | 18 | NE |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*)

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2019, wyniki w podziale dla pacjentów odnośnie do uzyskania oraz rodzaju odpowiedzi na leczenie.

4.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 27,1 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów leczonych AXI-CEL wyniosła 5,9 miesiąca (Tabela 17, Wykres 3). Mediana PFS wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie ocenioną w 3 mies. po otrzymaniu AXI-CEL nie została osiągnięta w grupie pacjentów ze stwierdzoną całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR), jak również częściową odpowiedzią na leczenie (PR), natomiast w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wyniosła 7,3 mies. (Tabela 17, Wykres 4).

Estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 6 miesiącach obserwacji wynosił 49%, po 12 miesiącach 44%, z kolei po 15 miesiącach obserwacji 41% (Tabela 18).

Estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 6 miesiącach obserwacji w grupie leczonej uprzednio 2–3 liniami oraz przynajmniej 4 liniami terapii był zbliżony i wynosił około 50% (Tabela 19).

Tabela 18.
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1

| Czas od otrzymania terapii | Faza badania | N | % [95% CI] |
|----------------------------|--------------|-----|-------------|
| 6 mies. | Faza I i II | 108 | 49 [39; 58] |
| 12 mies. | | | 44 [34; 53] |
| 15 mies. | | | 41 [31; 50] |

Tabela 19.
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych AXI-CEL w zależności od liczby wcześniejszych terapii w badaniu ZUMA-1

| Liczba wcześniejszych terapii | Czas od otrzymania terapii | Faza badania | N | % [95% CI] |
|-------------------------------|----------------------------|--------------|----|-------------|
| 2–3 | 6 mies. | Faza I i II | 62 | 49 [36; 61] |
| ≥4 | | | 43 | 51 [35; 65] |

a) Dane pochodzą z publikacji Locke 2018b.

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Wyniki analizy przeprowadzonej po okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6, 12 oraz 24 mies. wskazują, że stosowanie AXI-CEL przyczynia się do uzyskania ORR u 82–83% chorych według oceny badacza oraz u 71–74% pacjentów według oceny niezależnej komisji rewizyjnej. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR był wysoki i wynosił 54–58% według oceny przeprowadzonej przez badaczy oraz 51–54% wg niezależnej komisji. U 3 pacjentów z odpowiedzią na leczenie (u 2 z PR i u 1 z CR) przeprowadzona została procedura allo-ASCT (Tabela 20).

W ocenie badacza odsetki chorych uzyskujących ORR w zależności od histologii chłoniaka (DLBCL vs PMBCL/TFL) nie różniły się (82% vs 83%), natomiast odsetek pacjentów uzyskujących CR był o ponad 20% wyższy wśród pacjentów z histologią PMBCL/TFL niż u chorych z DLBCL (Tabela 21, Wykres 5, Tabela 22).

W ocenie badacza mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 1 miesiąc. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 11,1 miesiąca w ocenie badacza, natomiast w ocenie niezależnej komisji mediana nie została osiągnięta (Tabela 23, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8).

Tabela 20.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1

| Punkt końcowy | Okres obserwacji ≥6 mies. [n/N (%)] | | Okres obserwacji ≥12 mies. [n/N (%)] | | Okres obserwacji ≥24 mies. [n/N (%)] | |
|---------------|----------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| | Ocena badacza | Ocena niezależnej komisji | Ocena badacza | Ocena niezależnej komisji ^a | Ocena badacza ^c | Ocena niezależnej komisji ^c |
| ORR | 83/101 (82) | 72/101 (71) | 89/108 (82) ^b | 73/101 (72) | 84/101 (83) | 75/101 (74) |

| Punkt końcowy | Okres obserwacji ≥ 6 mies. [n/N (%)] | | Okres obserwacji ≥ 12 mies. [n/N (%)] | | Okres obserwacji ≥ 24 mies. [n/N (%)] | |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| | Ocena badacza | Ocena niezależnej komisji | Ocena badacza | Ocena niezależnej komisji ^a | Ocena badacza ^c | Ocena niezależnej komisji ^c |
| CR | 55/101 (54) | 52/101 (51) | 63/108 (58) ^b | 52/101 (51) | 59/101 (58) | 55/101 (54) |
| PR | 28/101 (28) | 20/101 (20) | 26/108 (24) ^b | 21/101 (21) | 25/101 (25) | 20/101 (20) |
| SD | 11/101 (11) | bd | bd | bd | 10/101 (10) | bd |
| PD | 5/101 (5) | bd | bd | bd | 5/101 (5) | bd |
| ORR utrzymująca się w 12 miesiącu | bd | bd | 45/108 (42) ^b | bd | bd | bd |
| ORR utrzymująca się w 24 miesiącu | bd | bd | bd | bd | 39/101 (39) | 36/101 (36) |
| CR utrzymująca się w 24 miesiącu | bd | bd | bd | bd | 37/101 (37) | 35/101 (35) |
| PR utrzymująca się w 24 miesiącu | bd | bd | bd | bd | 2/101 (2) | 1/101 (1) |

a) Na podstawie wyników raportu EMA. W raporcie tym przedstawiono także informację o 3 pacjentach z odpowiedzią na leczenie, którzy przeszli procedurę allo-ASCT (2 z PR i 1 z CR).

b) Wynik dla populacji z fazy I i II

c) Dane pochodzą z publikacji Locke 2019.

Tabela 21.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w zależności od histologii chłoniaka w badaniu ZUMA-1

| Punkt końcowy | Populacja | Okres obserwacji ≥ 6 mies. [n/N (%)] |
|---------------|-------------|-------------------------------------------|
| | | Ocena badacza |
| ORR | DLBCL | 63/77 (82) |
| | PMBCL / TFL | 20/24 (83) |
| CR | DLBCL | 38/77 (49) |
| | PMBCL / TFL | 17/24 (71) |
| PR | DLBCL | 25/77 (32) |
| | PMBCL / TFL | 3/24 (12) |
| SD | DLBCL | 9/77 (12) |
| | PMBCL / TFL | 2/24 (8) |
| PD | DLBCL | 4/77 (5) |
| | PMBCL / TFL | 1/24 (4) |

Tabela 22.
Estymowana odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w zależności od liczby wcześniejszych terapii w badaniu ZUMA-1

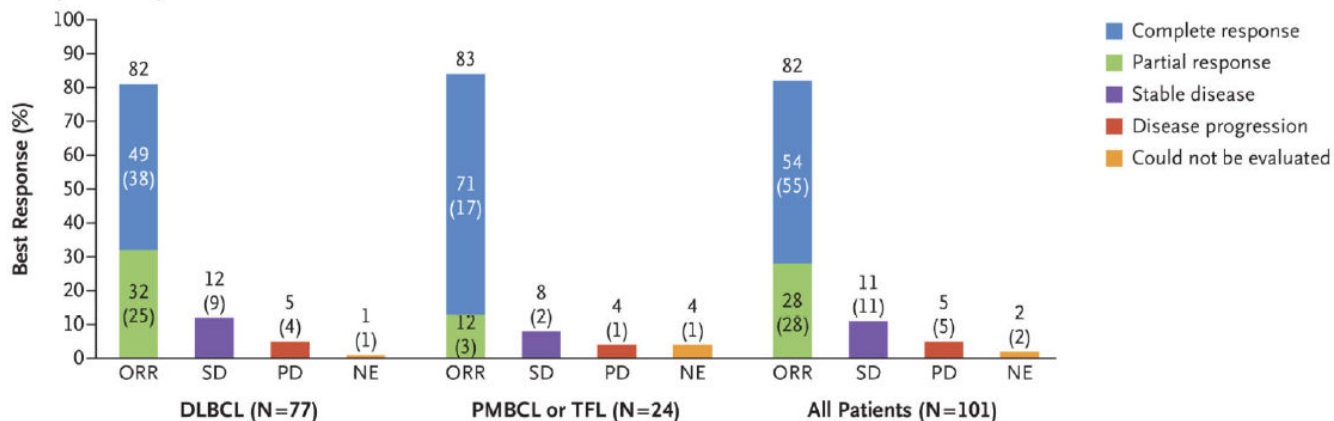
| Punkt końcowy | Liczba wcześniejszych terapii | Mediana okresu obserwacji | Faza badania | N | % [95% CI] |
|---------------|-------------------------------|---------------------------|--------------|----|-------------|
| ORR | 2–3 | 15,4 mies. | Faza I i II | 62 | 94 [84; 98] |
| | ≥ 4 | | | 43 | 67 [51; 81] |
| CR | 2–3 | 15,4 mies. | Faza I i II | 62 | 65 [51; 76] |

| Punkt końcowy | Liczba wcześniejszych terapii | Mediana okresu obserwacji | Faza badania | N | % [95% CI] |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------|----|-------------|
| ORR utrzymująca się w 12 miesiącu | ≥4 | 15,4 mies. | Faza I i II | 43 | 53 [38; 69] |
| | 2–3 | | | 62 | 44 [31; 57] |
| | ≥4 | | | 43 | 42 [27; 58] |

a) Dane pochodzą z publikacji Locke 2018b.

Wykres 5.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w zależności od histologii chłoniaka w badaniu ZUMA-1

A Objective Response Rate



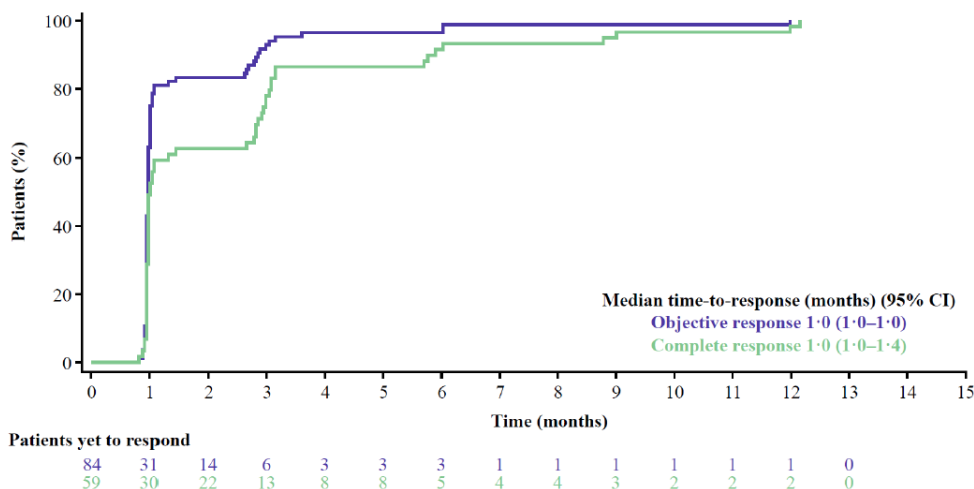
Dane dla II fazy badania ZUMA-1 w ocenie badacza.

Tabela 23.
Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących AXI-CEL, u których uzyskano CR lub PR w badaniu ZUMA-1

| Punkt końcowy | N | Okres obserwacji ≥6 mies. | N | Okres obserwacji ≥12 mies. | N | Okres obserwacji ≥24 mies. ^a |
|---------------------------------------------------------------|----|---------------------------|----|----------------------------|----|-----------------------------------------|
| Ocena badacza | | | | | | |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie [mediana (zakres)] | 83 | 1,0 (0,8–6,0) | 89 | bd | 84 | 1,0 (1,0; 1,0) ^a |
| Czas do wystąpienia CR [mediana (zakres)] | bd | bd | bd | bd | 84 | 1,0 (1,0; 1,4) ^a |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana [95% CI]) | 83 | 8,1 [3,3; NE] | 89 | 11,1 [3,9; NE] | 84 | 11,1 [4,2; NE] |
| Czas trwania CR (mediana [95% CI]) | bd | bd | bd | bd | 84 | NE [12,9; NE] |
| Ocena niezależnej komisji | | | | | | |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana [95% CI]) | bd | bd | bd | bd | 84 | NR [10,9; NE] |
| Czas trwania CR (mediana [95% CI]) | bd | bd | bd | bd | 84 | NE [NE; NE] |

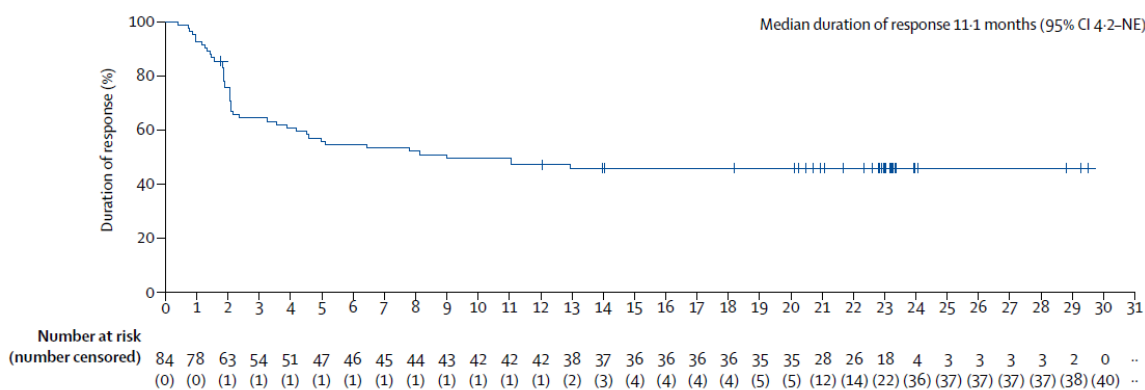
a) Dane pochodzą z publikacji Locke 2019.

Wykres 6.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących AXI-CEL, u których uzyskano CR lub PR w badaniu ZUMA-1 (ocena badacza)



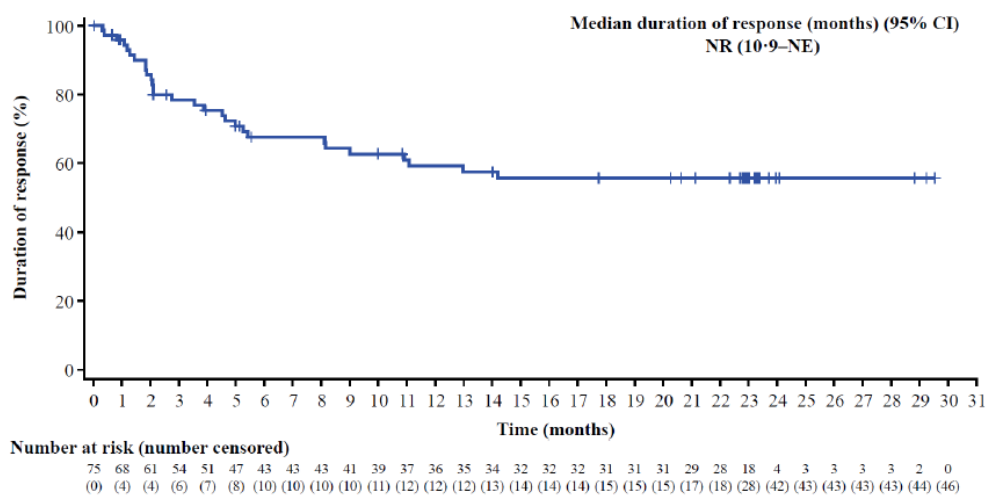
Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

Wykres 7.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących AXI-CEL, u których uzyskano CR lub PR w badaniu ZUMA-1 (ocena badacza)



Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

Wykres 8.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących AXI-CEL, u których uzyskano CR lub PR w badaniu ZUMA-1 (ocena niezależnej komisji)



Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

Tabela 24.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu Kochenderfer 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL) – brak informacji o okresie obserwacji

| Punkt końcowy | Grupa | n/N (%) |
|---------------|--------------------|------------|
| ORR | | 12/18 (67) |
| CR | DLBCL, PMBCL, TFL* | 8/18 (44) |
| PR | | 4/18 (22) |

Wykluczono pacjentów z FL, MCL i DLBCL powstałym wskutek transformacji Richtera (z CLL w DLBCL).

4.1.3.1. Analiza w podgrupach

Wyniki analizy przeprowadzonej po okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6 miesięcy wskazują, że stosowanie AXI-CEL w II fazie badania ZUMA 1 przyczynia się do uzyskania wysokich odsetków ORR (pomiędzy 71–92%) w ocenie badacza niezależnie od badanej podgrupy (Tabela 25, Rysunek 3).

Odpowiedź na leczenie (ORR) utrzymująca się w 24. miesiącu wśród pacjentów leczonych AXI-CEL w 2 fazie badania ZUMA-1 występowała u 39% chorych, a najwyższe odsetki odnotowano wśród pacjentów z nawrotem po ASCT (52%), z histologią PMBCL/TFL (56–63%) oraz w I–II stadium zaawansowania choroby (60%, Tabela 26, Rysunek 4).

Wszyscy pacjenci z badania ZUMA-1, u których zdiagnozowano HGBCL (N = 6) uzyskali ORR, z tego u 4 pacjentów (67%) wystąpiła CR, a u 2 (33%) PR. U 2 pacjentów z HGBCL odpowiedź miała charakter utrzymujący się (w obu przypadkach była to CR). Dobre wyniki odnośnie do ORR (89%) uzyskano także u pacjentów, u których stwierdzono podwójną ekspresję *MYC i BCL2* (N = 27). ORR raportowano u 89% takich pacjentów, w tym u 70% CR, a u 19% PR których łącznie w badaniu ZUMA-1 uwzględniono wyniki 27 pacjentów. U 52% pacjentów z podwójną ekspresją raportowano odpowiedź utrzymującą się i była to odpowiedź całkowita (Tabela 27).

Tabela 25.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 – analiza w podgrupach

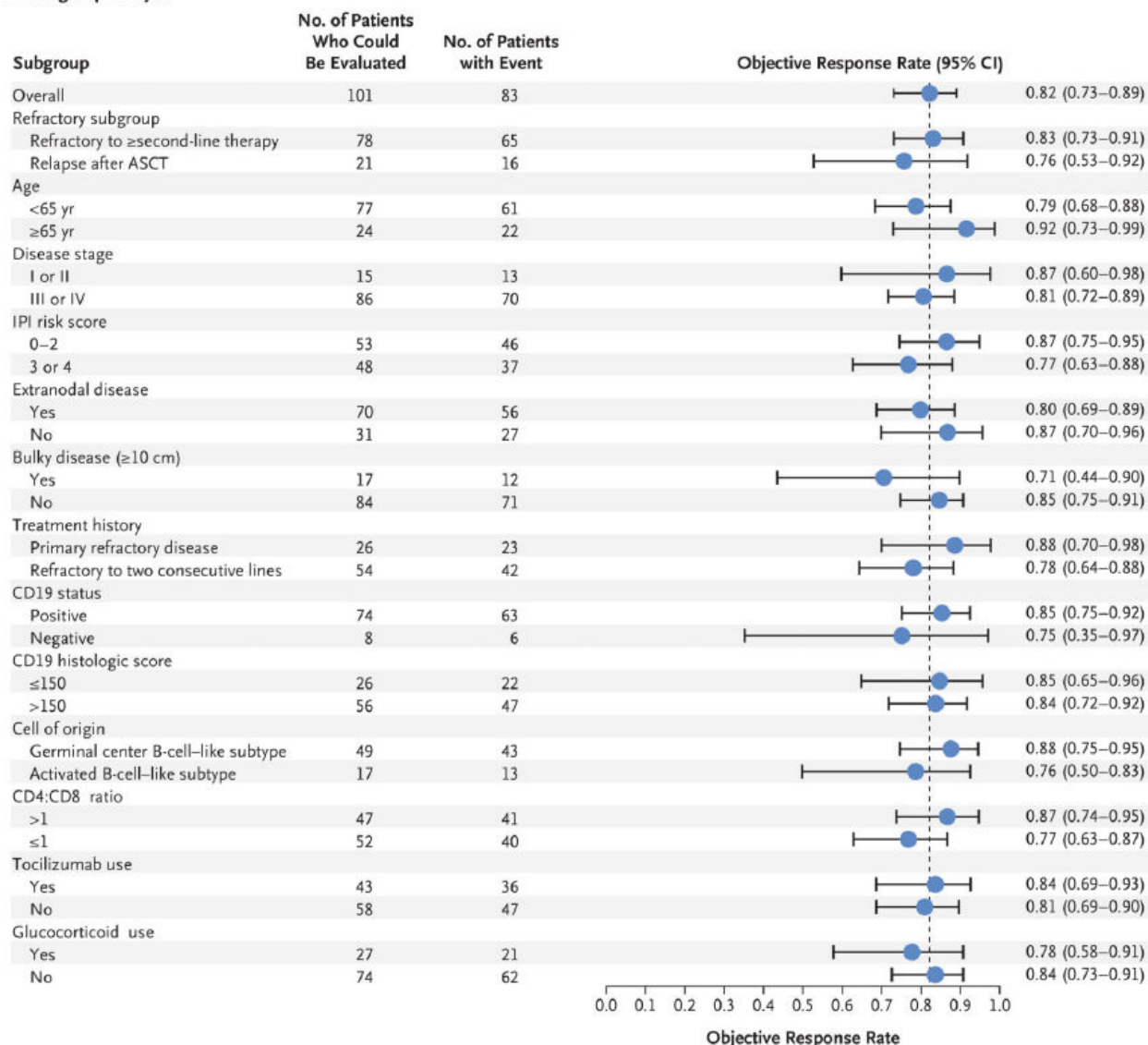
| Podgrupa | Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów | Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie [95% CI] |
|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Ogółem | 83/101 | 0,82 [0,73; 0,89] |
| Status oporności na leczenie | Oporność po ≥ 2 liniach leczenia | 0,83 [0,73; 0,91] |
| | Nawrót po ASCT | 0,76 [0,53; 0,92] |
| Wiek | <65 lat | 0,79 [0,68; 0,88] |
| | ≥ 65 lat | 0,92 [0,73; 0,99] |
| Stadium choroby | I lub II | 0,87 [0,60; 0,98] |
| | III lub IV | 0,81 [0,72; 0,89] |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny | 0–2 | 0,87 [0,75; 0,95] |
| | 3 lub 4 | 0,77 [0,63; 0,88] |

| | Podgrupa | Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów | Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie [95% CI] |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|
| Choroba pozawęzłowa | Tak | 56/70 | 0,80 [0,69; 0,89] |
| | Nie | 27/31 | 0,87 [0,70; 0,96] |
| Duża masa guza (<i>bulky disease</i> ≥10 cm) | Tak | 12/17 | 0,71 [0,44; 0,90] |
| | Nie | 71/84 | 0,85 [0,75; 0,91] |
| Historia leczenia | Pierwotnie oporna choroba | 23/26 | 0,88 [0,70; 0,98] |
| | Oporność na 2 konsekwentne linie leczenia | 42/54 | 0,78 [0,64; 0,88] |
| Status CD19 | Pozytywny | 63/74 | 0,85 [0,65; 0,96] |
| | Negatywny | 6/8 | 0,75 [0,35; 0,97] |
| Ocena histologiczna CD19 | ≤150 | 22/26 | 0,85 [0,65; 0,96] |
| | >150 | 47/56 | 0,84 [0,72; 0,92] |
| Komórka pochodzenia | Nowotwory B-komórkowe wywodzące się z centrów germinalnych (ang. <i>Germinal center B-cell</i>) | 43/49 | 0,88 [0,75; 0,95] |
| | Nowotwory z aktywowanych komórek B (ang. <i>Activated B-cell</i>) | 13/17 | 0,76 [0,50; 0,83] |
| Stosunek CD4:CD8 | >1 | 41/47 | 0,87 [0,74; 0,95] |
| | ≤1 | 40/52 | 0,77 [0,63; 0,87] |
| Stosowanie tocilizumabu | Tak | 36/43 | 0,84 [0,69; 0,93] |
| | Nie | 47/58 | 0,81 [0,69; 0,90] |
| Stosowanie glukokortykosteroidów | Tak | 21/27 | 0,78 [0,58; 0,91] |
| | Nie | 62/74 | 0,84 [0,73; 0,91] |

Dane dla II fazy badania ZUMA-1 w ocenie badacza.

Rysunek 3.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 – analiza w podgrupach

B Subgroup Analysis



Dane dla II fazy badania ZUMA-1 w ocenie badacza.

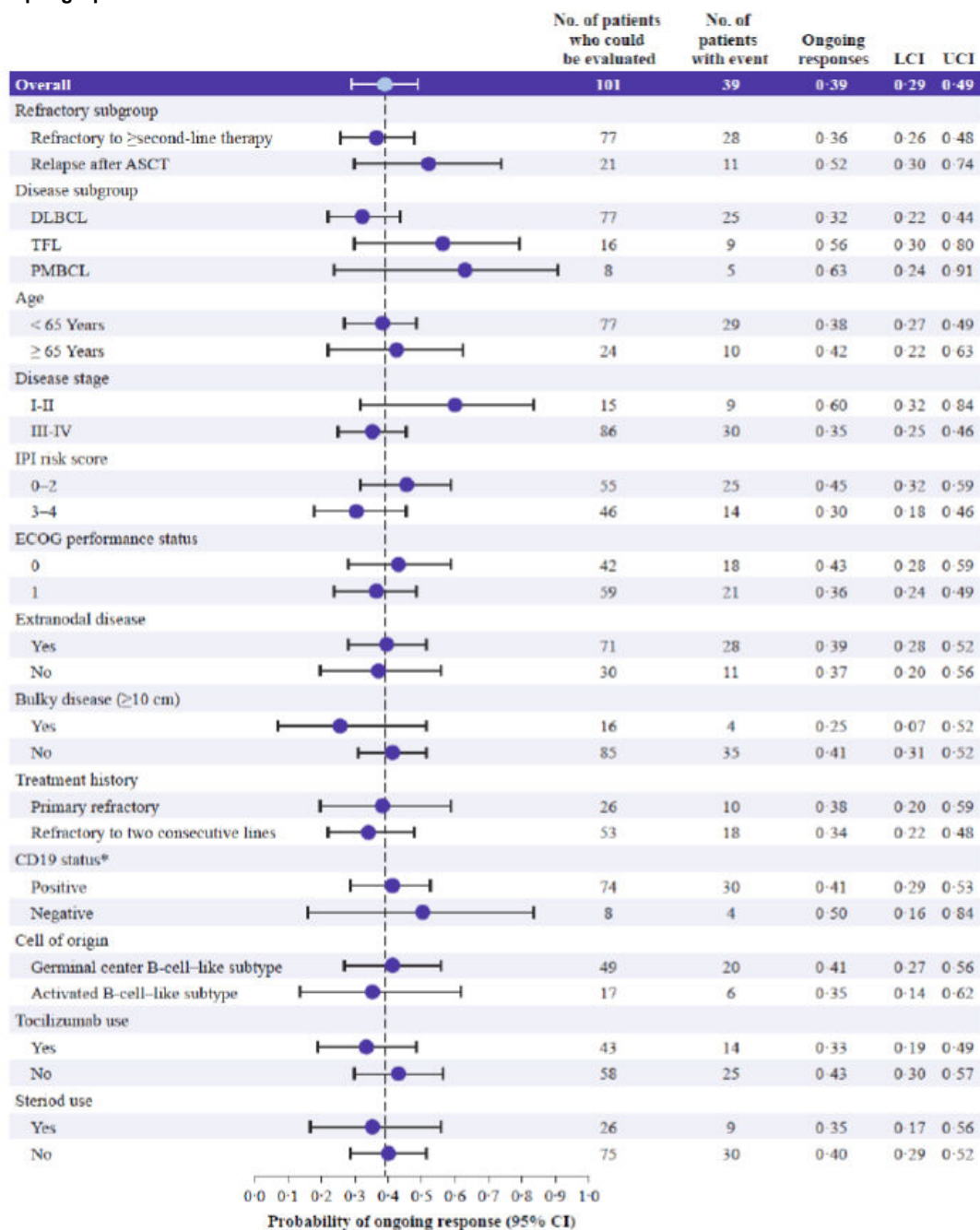
Tabela 26.
Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 24. miesiącu u pacjentów leczonych AXI-CEL w II fazie badania ZUMA-1 – analiza w podgrupach

| Podgrupa | Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów | Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie utrzymującej się w 24. miesiącu [95% CI] | |
|-------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Ogółem | 39/101 | 0,39 [0,29; 0,49] | |
| Status oporności na leczenie | Oporność po ≥2 liniach leczenia | 28/77 | 0,36 [0,26; 0,48] |
| | Nawrót po ASCT | 11/21 | 0,52 [0,30; 0,74] |
| Rodzaj choroby | DLBCL | 25/77 | 0,32 [0,22; 0,44] |
| | PMBCL | 9/16 | 0,56 [0,30; 0,80] |
| | TFL | 5/8 | 0,63 [0,24; 0,91] |
| Wiek | <65 lat | 29/77 | 0,38 [0,27; 0,49] |

| Podgrupa | Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów | Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie utrzymującej się w 24. miesiącu [95% CI] | |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| | ≥65 lat | 10/24 | 0,42 [0,22; 0,63] |
| Stadium choroby | I lub II | 9/15 | 0,60 [0,32; 0,84] |
| | III lub IV | 30/86 | 0,35 [0,25; 0,46] |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny | 0–2 | 25/55 | 0,45 [0,32; 0,59] |
| | 3 lub 4 | 14/46 | 0,30 [0,18; 0,46] |
| Status ECOG | 0 | 18/42 | 0,43 [0,28; 0,59] |
| | 1 | 21/59 | 0,36 [0,24; 0,49] |
| Choroba pozawęzłowa | Tak | 28/71 | 0,39 [0,28; 0,52] |
| | Nie | 11/30 | 0,37 [0,20; 0,56] |
| Duża masa guza (<i>bulky disease</i> ≥10 cm) | Tak | 4/16 | 0,25 [0,07; 0,52] |
| | Nie | 35/85 | 0,41 [0,31; 0,52] |
| Historia leczenia | Pierwotnie oporna choroba | 10/26 | 0,38 [0,20; 0,59] |
| | Oporność na 2 konsekwentne linie leczenia | 18/53 | 0,34 [0,22; 0,48] |
| Status CD19 | Pozytywny | 30/74 | 0,41 [0,29; 0,53] |
| | Negatywny | 4/8 | 0,50 [0,16; 0,84] |
| Komórka pochodzenia | Nowotwory B-komórkowe wywodzące się z centrów germinalnych (ang. <i>Germinal center B-cell</i>) | 20/49 | 0,41 [0,27; 0,56] |
| | Nowotwory z aktywowanych komórek B (ang. <i>Activated B-cell</i>) | 6/17 | 0,35 [0,14; 0,62] |
| Stosowanie tocilizumabu | Tak | 14/43 | 0,33 [0,19; 0,49] |
| | Nie | 25/58 | 0,43 [0,30; 0,57] |
| Stosowanie steroidów | Tak | 9/26 | 0,35 [0,17; 0,56] |
| | Nie | 30/75 | 0,40 [0,29; 0,52] |

Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

Rysunek 4. Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 24. miesiącu u pacjentów leczonych AXI-CEL w II fazie badania ZUMA-1 – analiza w podgrupach



Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

Tabela 27.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z HGBCL lub podwójną ekspresją leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 – ocena badacza

| Grupy pacjentów | PK | | | | | |
|--------------------------------------------------------|------------|------------|-----------|----------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| | ORR | CR | PR | Utrzymująca się odpowiedź (ongoing response) | Utrzymująca się CR | Utrzymująca się PR |
| MYC+, BCL2+, BCL6+ (triple hit – FISH) | 1/1 (100) | 1/1 (100) | 0 | 1/1 (100) | 1/1 (100) | 0 |
| MYC+, BCL2+ lub BCL6+ (double hit – FISH; N= 3) | 3/3 (100) | 2/3 (67) | 1/3 (33) | 1/3 (33) | 1/3 (33) | 0 |
| NOS: MYC- (Ki67 > 70%; N = 2) | 2/2 (100) | 1/2 (50) | 1/2 (50) | 0 | 0 | 0 |
| HGBCL ogółem (N = 6) | 6/6 (100) | 4/6 (67) | 2/6 (33) | 2/6 (33) | 2/6 (33) | 0 |
| Ekspresja MYC i BCL2 (N = 27) | 24/27 (89) | 19/27 (70) | 5/27 (19) | 14/27 (52) | 14/27 (52) | 0 |
| Podwójna ekspresja i HGBCL ogółem* (N = 33) | 30/33 (91) | 23/33 (70) | 7/33 (21) | 16/33 (48) | 16/33 (48) | 0 |

Mediana okresu obserwacji: 27,1 mies.

FISH – fluorescencyjna hybridyzacja in situ (ang. *fluorescent in situ hybridization*); IHC - immunohistochemia

Chłoniaki *double hit* lub *triple hit* – chłoniaki, w których pojawiają się reanżacje aktywujące dwa lub trzy onkogeny. Określenie tych reanżacji nastąpiło metodą FISH

*Dane raportowane dla 33 z 37 pacjentów z HGBCL lub podwójną ekspresją

4.1.4. Bezpieczeństwo terapii

W I–II fazie badania ZUMA-1 u wszystkich pacjentów leczonych AXI-CEL stwierdzono co najmniej jedno AE, natomiast AE ≥ 3 . stopnia u 98% chorych. Najczęściej raportowano AE pod postacią gorączki i anemii (Tabela 28, Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31, Tabela 33).

Zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 93% pacjentów poddanych leczeniu AXI-CEL, przy czym większość zdarzeń zaklasyfikowano jako niższego stopnia (≤ 2), zaś zdarzenia w stopniu 3. i wyższym dotyczyły 11% chorych. Wszystkie zdarzenia związane z CRS z czasem ustąpiły, z wyjątkiem 1 przypadku limfocytocytoty hemofagocytarnej, zakończonego zgonem (Tabela 28, Tabela 29).

W I–II fazie badania ZUMA-1 zdarzenia o podłożu neurologicznym obserwowano u 67% pacjentów. U 32% chorych były to zdarzenia w stopniu 3. lub wyższym (Tabela 28, Tabela 29).

W I–II fazie badania ZUMA-1 cytopenię w stopniu 3. lub wyższym raportowano u 86% pacjentów, w tym u 80% pacjentów odnotowano neutropenię, u 40% pacjentów trombocytopenię, a u 45% pacjentów anemię (Tabela 32).

U 4 pacjentów (4%) w I–II fazie badania ZUMA-1 nastąpił zgon określony jako związany z leczeniem, w tym zgon uznany za związany z AXI-CEL (ang. *axicabtagene ciloleucel-related deaths*) dotyczył 2 pacjentów (Tabela 28).

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii AXI-CEL w badaniu ZUMA-1

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. [n/N (%)] | | | Mediana okresu obserwacji: 27,1 mies. [n/N (%)] | |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|---------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| | Faza I | Faza II | Faza I/II | Faza I/II ^a | |
| AE ogółem | ogółem | 7/7 (100) | 101/101 (100) | 108/108 (100)* | 108/108 (100) |
| | ≥3. stopnia | 7/7 (100) | 96/101 (95) | 103/108 (95) ^b | 106/108 (98) |
| CRS ogółem | ogółem | 6/7 (86) | 94/101 (93) | 100/108 (93)* | 100/108 (93) |
| | ≥3. stopnia | 1/7 (14)* | 12/101 (12)* | 13/108 (12)* | 12/108 (11) ^c |
| Zdarzenia neurologiczne | ogółem | 7/7 (100) | 65/101 (64) | 72/108 (67) ^b | 72/108 (67) |
| | ≥3. stopnia | 4/7 (57) | 28/101 (28) | 32/108 (30) ^b | 35/108 (32) |
| SAE ogółem | ogółem | bd | bd | 59/108 (55)* | 63/108 (58) ^d |
| | ≥3. stopnia | bd | bd | bd | 52/108 (48) |
| Infekcje | ≥3. stopnia | bd | bd | bd | 30/108 (28%) |
| Zgon | ogółem | bd | bd | bd | 54/108 (50) ^e |
| Zgon z powodu progresji choroby | ogółem | bd | bd | bd | 50/108 (46) ^f |
| Zgony związane z AE (adverse-event-related deaths) | ogółem | 1/7 (14) | 3/101 (3) | 4/108 (4) ^b | 4/108 (4) ^g |

CRS – zespół uwalniania cytokin; Dane pochodzą z publikacji Neelapu 2017a dla mediany okresu obserwacji 15,4 mies., chyba, że zaznaczono inaczej.

*Dane pochodzą z raportu EMA dla AXI-CEL.

a) Dane pochodzą z publikacji Locke 2019 dla mediany okresu obserwacji: (27,1 mies.).

b) Obliczenia własne.

c) Nie podano informacji dlaczego odsetek pacjentów z CRS ≥3. stopnia dla dłuższej mediany okresu obserwacji: (27,1 mies.) jest mniejszy od odsetka raportowanego dla krótszego okresu obserwacji (15,4 mies.).

d) Dane pochodzą z abstraktu Neelapu 2019, w którym raportowano wyniki dla mediany okresu obserwacji 27,1 mies. Podano informację o wystąpieniu SAE u 4 pacjentów w dodatkowym roku obserwacji względem poprzedniej analizy bezpieczeństwa (dla mediany okresu obserwacji 15,4 mies.).

e) W tym 4 zgony w 1. fazie badania, 50 zgonów w II fazie badania.

f) W tym 6 zgonów, które wystąpiły dla okresu obserwacji ≥24 mies.

g) W tym 2 związane z AXI-CEL (*Axicabtagene ciloleucel*-related deaths).

Tabela 29.
Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych AXI-CEL z uwzględnieniem stopnia ciężkości

| Punkt końcowy | Stopnia 1–2. | Stopnia 3. | Stopnia 4. | Stopnia 5. |
|--------------------------------|--------------|-------------|-------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| AE ogółem | 2/108 (2) | 28/108 (26) | 69/108 (64) | 9/108 (8) ^a |
| AE związane z AXI-CEL | 36/108 (33) | 53/108 (49) | 16/108 (15) | 2/108 (2) |
| SAE ogółem | 8/108 (7) | 34/108 (31) | 9/108 (8) | 9/108 (8) |
| Zdarzenia neurologiczne | 37/108 (34) | 32/108 (30) | 3/108 (3) | 0/108 (0) |
| CRS | 88/108 (81) | 7/108 (6) | 4/108 (4) | 1/108 (1) |

Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

CRS – zespół uwalniania cytokin;

a) W tym 5 zgonów z powodu progresji choroby.

Tabela 30.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *Treatment-emergent adverse events*) raportowane u $\geq 16\%$ pacjentów leczonych AXI-CEL w I i II fazie badania ZUMA-1

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 1. | Stopnia 2. | Stopnia 3. | Stopnia 4. | Stopnia 5. |
|------------------------------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| TEAE ogółem | 108/108 (100) | 0/108 (0) | 2/108 (2) | 28/108 (26) | 69/108 (64) | 9/108 (8) ^a |
| Gorączka | 94/108 (87) | 17/108 (16) | 62/108 (57) | 15/108 (14) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Anemia | 73/108 (68) | 4/108 (4) | 20/108 (19) | 46/108 (43) | 3/108 (3) | 0/108 (0) |
| Niedociśnienie | 63/108 (58) | 19/108 (18) | 29/108 (27) | 14/108 (13) | 1/108 (1) | 0/108 (0) |
| Nudności | 63/108 (58) | 42/108 (39) | 21/108 (19) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Zmęczenie | 57/108 (53) | 32/108 (30) | 22/108 (20) | 3/108 (3) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Zmniejszony apetyt | 55/108 (51) | 37/108 (34) | 16/108 (15) | 2/108 (2) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Ból głowy | 50/108 (46) | 40/108 (37) | 9/108 (8) | 1/108 (1) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Biegunka | 48/108 (44) | 33/108 (31) | 10/108 (9) | 5/108 (5) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Neutropenia | 48/108 (44) | 1/108 (1) | 5/108 (5) | 10/108 (9) | 32/108 (30) | 0/108 (0) |
| Hipoalbuminemia | 43/108 (40) | 17/108 (16) | 25/108 (23) | 1/108 (1) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Hipokalcemia | 43/108 (40) | 20/108 (19) | 16/108 (15) | 7/108 (6) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Tachykardia / częstokurcz | 43/108 (40) | 38/108 (35) | 3/108 (3) | 2/108 (2) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Dreszcze | 40/108 (37) | 33/108 (31) | 7/108 (6) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Encefalopatia | 40/108 (37) | 11/108 (10) | 4/108 (4) | 23/108 (21) | 2/108 (2) | 0/108 (0) |
| Gorączka neutropeniczna | 39/108 (36) | 0/108 (0) | 4/108 (4) | 33/108 (31) | 2/108 (2) | 0/108 (0) |
| Hiponatremia | 38/108 (35) | 25/108 (23) | 1/108 (1) | 12/108 (11) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Trombocytopenia / małopłytkowość | 38/108 (35) | 6/108 (6) | 6/108 (6) | 11/108 (10) | 15/108 (14) | 0/108 (0) |
| Wymioty | 37/108 (34) | 30/108 (28) | 6/108 (6) | 1/108 (1) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Hipokaliemia | 36/108 (33) | 26/108 (24) | 7/108 (6) | 3/108 (3) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów | 36/108 (33) | 0/108 (0) | 1/108 (1) | 7/108 (6) | 28/108 (26) | 0/108 (0) |
| Niedotlenienie / hipoksja | 34/108 (31) | 1/108 (1) | 21/108 (19) | 11/108 (10) | 1/108 (1) | 0/108 (0) |
| Drżenie | 33/108 (31) | 27/108 (25) | 4/108 (4) | 2/108 (2) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Zmniejszenie liczby krwinek białych | 33/108 (31) | 1/108 (1) | 1/108 (1) | 3/108 (3) | 28/108 (26) | 0/108 (0) |
| Zaparcia | 32/108 (30) | 24/108 (22) | 8/108 (7) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | 32/108 (30) | 9/108 (8) | 6/108 (6) | 8/108 (7) | 9/108 (8) | 0/108 (0) |
| Kaszel | 31/108 (29) | 25/108 (23) | 6/108 (6) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Hipofosfatemia | 31/108 (29) | 6/108 (6) | 5/108 (5) | 18/108 (17) | 2/108 (2) | 0/108 (0) |
| Stan zdezorientowania | 29/108 (27) | 8/108 (7) | 11/108 (10) | 10/108 (9) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Nieukładowe zawroty głowy | 23/108 (21) | 21/108 (19) | 2/108 (2) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 1. | Stopnia 2. | Stopnia 3. | Stopnia 4. | Stopnia 5. |
|--------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Duszność | 23/108 (21) | 16/108 (15) | 5/108 (5) | 2/108 (2) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej | 22/108 (20) | 11/108 (10) | 5/108 (5) | 5/108 (5) | 1/108 (1) | 0/108 (0) |
| Zmniejszenie liczby limfocytów | 22/108 (20) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 2/108 (2) | 20/108 (19) | 0/108 (0) |
| Obrzęk obwodowy | 21/108 (19) | 15/108 (14) | 6/108 (6) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Tachykardia zatokowa | 21/108 (19) | 16/108 (15) | 5/108 (5) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Hiperglikemia | 20/108 (19) | 5/108 (5) | 10/108 (9) | 5/108 (5) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Hipomagnezemia | 20/108 (19) | 19/108 (18) | 1/108 (1) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Leukopenia | 20/108 (19) | 0/108 (0) | 2/108 (2) | 5/108 (5) | 13/108 (12) | 0/108 (0) |
| Afazja | 19/108 (18) | 5/108 (5) | 6/108 (6) | 8/108 (7) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej | 19/108 (18) | 10/108 (9) | 2/108 (2) | 7/108 (6) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Senność | 18/108 (17) | 3/108 (3) | 6/108 (6) | 8/108 (7) | 1/108 (1) | 0/108 (0) |
| Nadciśnienie | 17/108 (16) | 2/108 (2) | 7/108 (6) | 8/108 (7) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Oslabienie mięśni | 17/108 (16) | 9/108 (8) | 7/108 (6) | 1/108 (1) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Wysięk opłucnowy | 17/108 (16) | 9/108 (8) | 6/108 (6) | 2/108 (2) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |
| Spadek masy ciała | 17/108 (16) | 7/108 (6) | 10/108 (9) | 0/108 (0) | 0/108 (0) | 0/108 (0) |

Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

a) W tym 5 pacjentów, dla których progresja choroby została zakodowana jako zdarzenie niepożądane (tj. jako wystąpienie chłoniaka B-komórkowego: 5/108 (5%). W tabeli zaprezentowano TEAE raportowane u $\geq 16\%$ pacjentów leczonych AXI-CEL, natomiast szczegółowe dane dla TEAE Stopnia 5., dla punktów końcowych raportowanych u $< 16\%$ pacjentów leczonych AXI-CEL zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 31). W Tabeli 31 prezentowano TEAE Stopnia 5., które wystąpiły co najmniej u 1 pacjenta.

Tabela 31.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *Treatment-emergent adverse events*) w stopniu 5. raportowane u pacjentów leczonych AXI-CEL w I i II fazie badania ZUMA-1

| Punkt końcowy | Stopnia 5. |
|-----------------------------|------------------------|
| | n/N (%) |
| TEAE ogółem | 9/108 (8) ^a |
| Chłoniak B-komórkowy | 5/108 (5%) |
| Uraz mózgu | 1/108 (1%) |
| Krwotok wewnątrzczaszkowy | 1/108 (1%) |
| Histiocytoza hematofagiczna | 1/108 (1%) |
| Zatorowość płucna | 1/108 (1%) |

Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies. Prezentowano TEAE Stopnia 5., które wystąpiły co najmniej u 1 pacjenta.

a) W tym 5 pacjentów, dla których progresja choroby została zakodowana jako zdarzenie niepożądane (tj. jako wystąpienie chłoniaka B-komórkowego: 5/108 (5%).

Tabela 32.

Cytopenie zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent cytopenias*) raportowane u pacjentów leczonych AXI-CEL w I i II fazie badania ZUMA-1

| Punkt końcowy | Ogółem | ≥3. stopnia |
|-----------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| | n/N (%) | n/N (%) |
| Cytopenie ogółem w trakcie badania | | |
| Cytopenie ogółem w trakcie badania | 100/108 (93) | 93/108 (86) |
| Trombocytopenia | 67/108 (62) | 43/108 (40) |
| Neutropenia | 93/108 (86) | 86/108 (80) |
| Anemia | 73/108 (68) | 49/108 (45) |
| Cytopenie zaistniałe od ≥30 dnia badania | | |
| Cytopenie zaistniałe ≥30 dnia | 59/108 (55) | 41/108 (38) |
| Trombocytopenia | 44/108 (41) | 26/108 (24) |
| Neutropenia | 39/108 (36) | 28/108 (26) |
| Anemia | 31/108 (29) | 11/108 (10) |
| Cytopenie zaistniałe od ≥3 miesiąca badania | | |
| Cytopenie zaistniałe ≥3 miesiąca | 37/108 (34) | 18/108 (17) |
| Trombocytopenia | 19/108 (18) | 8/108 (7) |
| Neutropenia | 20/108 (19) | 12/108 (11) |
| Anemia | 19/108 (18) | 3/108 (3) |
| Przedłużone cytopenie trwające ≥30 dni^b | | |
| Przedłużone cytopenie trwające ≥30 dni^b | 49/108 (45) | 32/108 (30) |
| Trombocytopenia | 36/108 (33) | 20/108 (19) |
| Neutropenia | 24/108 (22) | 15/108 (14) |
| Anemia | 22/108 (20) | 3/108 (3) |

Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

a) Zgodnie ze słownikiem MedDRA termin „trombocytopenia / małopłytkowość” obejmuje małopłytkowość krwiotwórczą/hematopoetyczną (wąską), termin „anemia” obejmuje erytropenię hematopoetyczną (szeroką), natomiast termin „neutropenia” obejmuje terminy: gorączka neutropeniczna, neutropenia oraz zmniejszona liczba neutrofilów.

b) Większość tych zdarzeń (cytopenii) trwających ≥30 dni zaistniało/wystąpiło w ciągu pierwszych 3 miesięcy od podania AXI-CEL.

Tabela 33.

Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥30% pacjentów oraz zespół uwalniania cytokin i zdarzenia neurologiczne raportowane u ≥5% pacjentów leczonych AXI-CEL w II fazie badania ZUMA-1

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 1–2. | ≥3. Stopnia |
|------------------------|---------------|--------------|-------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| AE | | | |
| AE ogółem | 101/101 (100) | 5/101 (5) | 96/101 (95) |
| Gorączka | 86/101 (85) | 72/101 (71) | 14/101 (14) |
| Neutropenia | 85/101 (84) | 6/101 (6) | 79/101 (78) |
| Anemia | 67/101 (66) | 24/101 (24) | 43/101 (43) |
| Niedociśnienie | 60/101 (59) | 46/101 (46) | 14/101 (14) |
| Trombocytopenia | 59/101 (58) | 21/101 (21) | 38/101 (38) |

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 1-2. | ≥3. Stopnia |
|-------------------------------------|-------------|--------------|-------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Nudności | 59/101 (58) | 59/101 (58) | 0/101 (0) |
| Zmęczenie | 52/101 (51) | 50/101 (50) | 2/101 (2) |
| Zmniejszony apetyt | 50/101 (50) | 48/101 (48) | 2/101 (2) |
| Ból głowy | 47/101 (47) | 46/101 (46) | 1/101 (1) |
| Biegunka | 43/101 (43) | 39/101 (39) | 4/101 (4) |
| Hipoalbuminemia | 41/101 (41) | 40/101 (40) | 1/101 (1) |
| Hipokalcemia | 40/101 (40) | 34/101 (34) | 6/101 (6) |
| Dreszcze | 39/101 (39) | 39/101 (39) | 0/101 (0) |
| Tachykardia/częstokurcz | 39/101 (39) | 37/101 (37) | 2/101 (2) |
| Gorączka neutropeniczna | 35/101 (35) | 4/101 (4) | 31/101 (31) |
| Encefalopatia | 34/101 (34) | 13/101 (13) | 21/101 (21) |
| Trombocytopenia/małopłytkowość | 59/101 (58) | 21/101 (21) | 38/101 (38) |
| Wymioty | 34/101 (34) | 33/101 (33) | 1/101 (1) |
| Hipokaliemia | 33/101 (33) | 30/101 (30) | 3/101 (3) |
| Hiponatremia | 33/101 (33) | 23/101 (23) | 10/101 (10) |
| Zaparcia | 31/101 (31) | 31/101 (31) | 0/101 (0) |
| Zmniejszenie liczby krwinek białych | 31/101 (31) | 2/101 (2) | 29/101 (29) |
| CRS | | | |
| Ogółem CRS | 94/101 (93) | 81/101 (80) | 13/101 (13) |
| Gorączka | 77/101 (76) | 66/101 (65) | 11/101 (11) |
| Niedociśnienie | 41/101 (41) | 32/101 (32) | 9/101 (9) |
| Niedotlenienie/hipoksja | 22/101 (22) | 13/101 (13) | 9/101 (9) |
| Tachykardia/częstokurcz | 21/101 (21) | 20/101 (20) | 1/101 (1) |
| Dreszcze | 20/101 (20) | 20/101 (20) | 0/101 (0) |
| Tachykardia zatokowa | 8/101 (8) | 8/101 (8) | 0/101 (0) |
| Ból głowy | 5/101 (5) | 5/101 (5) | 0/101 (0) |
| Zdarzenia neurologiczne | | | |
| Zdarzenia neurologiczne ogółem | 65/101 (64) | 37/101 (37) | 28/101 (28) |
| Encefalopatia | 34/101 (34) | 13/101 (13) | 21/101 (21) |
| Dezorientacja | 29/101 (29) | 20/101 (20) | 9/101 (9) |
| Drżenie | 29/101 (29) | 28/101 (28) | 1/101 (1) |
| Afazja | 18/101 (18) | 11/101 (11) | 7/101 (7) |
| Senność | 15/101 (15) | 8/101 (8) | 7/101 (7) |
| Pobudzenie | 9/101 (9) | 5/101 (5) | 4/101 (4) |
| Zaburzenia pamięci | 7/101 (7) | 6/101 (6) | 1/101 (1) |

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 1-2. | ≥3. Stopnia |
|---------------------------|-----------|--------------|-------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Zmiany stanu psychicznego | 6/101 (6) | 4/101 (4) | 2/101 (2) |

Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies.

Tabela 34.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowane u pacjentów leczonych AXI-CEL w I i II fazie badania ZUMA-1

| Punkt końcowy | n/N (%) |
|---------------------------------|--------------|
| SAE ogółem | 63/108 (58)* |
| Encefalopatia | 19/108 (18) |
| Infekcja płuc | 8/108 (7) |
| Gorączka | 8/108 (7) |
| Zapalenie płuc | 6/108 (6) |
| Stan zdezorientowania | 5/108 (5) |
| Gorączka neutropeniczna | 5/108 (5) |
| Afazja | 4/108 (4) |
| Migotanie przedsionków | 4/108 (4) |
| Chłoniak B-komórkowy | 4/108 (4) |
| Zatrzymanie akcji serca | 4/108 (4) |
| Zakażenie dróg moczowych | 4/108 (4) |
| Ostre uszkodzenie nerek | 3/108 (3) |
| Pobudzenie | 3/108 (3) |
| Zmniejszenie frakcji wyrzutowej | 3/108 (3) |
| Niedociśnienie | 3/108 (3) |
| Niedotlenienie | 3/108 (3) |
| Neutropenia | 3/108 (3) |
| Senność | 3/108 (3) |
| Trzepotanie przedsionków | 2/108 (2) |
| Majaczenie | 2/108 (2) |

*Dane pochodzą z abstraktu Neelapu 2019, w którym raportowano wyniki dla mediany okresu obserwacji 27,1 mies. Podano informację o wystąpieniu SAE u 4 pacjentów w dodatkowym roku obserwacji względem poprzedniej analizy bezpieczeństwa (dla mediany okresu obserwacji 15,4 mies.).
Dane z raportu EMA.

4.1.5. Jakość życia

Ocena jakości życia przeprowadzona została w ramach analizy ad hoc, w której uwzględniono podgrupę 34 pacjentów z badania ZUMA-1. Średni wiek pacjentów w podgrupie wynosił 51 lat, 56% stanowili mężczyźni i taki sam odsetek pacjentów miało status ECOG wynoszący 1. Jakość życia w opisywanej analizie mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Pomiary przeprowadzono w momencie

kwalifikacji do badania (*baseline*), w 4. tygodniu oraz 3. i 6. miesiącu leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,1 miesiąca.

Pomimo relatywnie małej próby uzyskane wyniki w skali EQ-5D-5L wskazują na utrzymywanie się wysokiej globalnej oceny jakości życia pacjentów stosujących AXI-CEL. Obniżenie tej oceny następowało jedynie po miesiącu leczenia AXI-CEL, ale może ono być tłumaczone wystąpieniem przejściowych zdarzeń niepożądanych. W kolejnych miesiącach wysoka ocena jakości życia się utrzymywała (Tabela 35).

Odnosząc wyniki do charakterystyki pacjentów względem stanu pacjentów, pacjenci z progresją choroby mieli numerycznie gorszy wynik oceny jakości życia w porównaniu z pacjentami, u których progresja choroby nie występowała (Tabela 36).

Tabela 35.
Globalna ocena jakości życia pacjentów, u których zastosowano AXI-CEL mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L – wyniki analizy ad-hoc badania ZUMA-1

| Okres pomiaru | N | Globalna ocena jakości życia w skali EQ-5D-5L Średnia (SD) |
|---------------|----|---------------------------------------------------------------|
| Baseline | 33 | 0,80 (0,17) |
| 4. tydzień | 27 | 0,74 (0,15) |
| 3. miesiąc | 20 | 0,80 (0,13) |
| 6. miesiąc | 7 | 0,82 (0,21) |

Tabela 36.
Globalna ocena jakości życia w zależności od stanu pacjentów, u których zastosowano AXI-CEL mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L – wyniki analizy ad-hoc badania ZUMA 1

| Okres pomiaru | Grupa pacjentów | Globalna ocena jakości życia w skali EQ-5D-5L Średnia (SD) |
|---------------|------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 4. tydzień | Progresja choroby | 0,72 (0,17) |
| | Brak progresji choroby | 0,80 (0,14) |

4.2. Porównanie AXI-CEL z TIS i SoC

4.2.1. Przeżycie całkowite

W badaniu ZUMA-1 mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych AXI-CEL w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym 39,1 mies. wynosiła 25,8 miesiący. W przypadku badania JULIET, gdzie raportowano dane dla mediany okresu obserwacji równego 19,3 mies. mediana przeżycia wyniosła 11,1 mies. W trakcie najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w badaniu ZUMA-1 zmarła połowa pacjentów, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL. W przypadku badania JULIET zmarł zbliżony odsetek chorych, bo 48% pacjentów, ale co istotne dane dotyczące liczby zgonów są dostępne dla o wiele krótszego okresu obserwacji (mediana 13,9 mies.) niż w przypadku badania

ZUMA-1 (Tabela 39). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 6. i 12. miesiącu trwania badania numerycznie było wyższe u pacjentów leczonych AXI CEL w porównaniu z pacjentami leczonych TIS (Tabela 40, Wykres 9).

Dla SoC mediana przeżycia była zdecydowanie niższa w porównaniu z AXI-CEL i wyniosła 6,3 mies. w badaniu SCHOLAR-1 (Tabela 37, Wykres 8).

Porównanie przeżycia całkowitego uwzględniające standaryzację w charakterystyce pacjentów z badania ZUMA-1 oraz SCHOLAR-1 wykazało statystycznie istotną przewagę AXI-CEL nad SoC w populacji ogólnej (HR = 0,27 [0,20; 0,38]), jak również w podgrupie pacjentów z nawrotem po ≥ 2 poprzednich terapiach (HR = 0,25 [0,17; 0,36]) oraz u pacjentów z nawrotem bez wcześniejszej zastosowanej procedury ASCT (HR = 0,20 [0,08; 0,48]; Tabela 38; Wykres 9). Ponadto odnotowano znaczne różnice w prawdopodobieństwie przeżycia na korzyść AXI-CEL (Tabela 39, Tabela 40, Wykres 9, Tabela 44, Tabela 42).

Tabela 37.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC

| Punkt końcowy | AXI-CEL | TIS | | SoC |
|-----------------------------|-----------------|----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| | ZUMA-1 | JULIET | Schuster 2017 | SCHOLAR-1 |
| Mediana okresu obserwacji | 39,1 mies. | 19,3 mies. | 49 mies. | bd |
| Liczba pacjentów w grupie | 101 | 115 | 14 | 603 |
| Mediana OS w mies. [95% CI] | 25,8 [12,8; NE] | 11,1 mies. [6,6; NR] 10,3 [bd; bd] ^c | 22,2 mies. [10,9; 45,6] | 6,3 [5,9; 7,0] ^b |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*); bd – brak danych

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Neelapu 2019b.

b) Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL.

c) Dane pochodzą z abstraktu Bachanova 2019 dla maksymalnego okresu follow-up do 24 miesięcy.

Tabela 38.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AXI-CEL względem SoC – wyniki dla poszczególnych podgrup pacjentów ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności

| Charakterystyka pacjentów | AXI-CEL (ZUMA-1) | | SoC (SCHOLAR-1) | | AXI-CEL vs SoC ^a | |
|-------------------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | N | Mediana OS w mies. [95% CI] | N | Mediana OS w mies. [95% CI] | HR [%95 CI] | |
| Nawrót po ASCT | TAK | 4 | NR [1,9; NE] | 53 | 6,4 [5,2; 9,8] | ND |
| | NIE | 17 | NR [4,9; NE] | 34 | 4,0 [2,4; 5,9] | 0,20 [0,08; 0,48] |
| Oporność na ≥ 2 wcześniejsze terapie | TAK | 11 | 12,6 [4,8; NE] | 85 | 17,0 [10,5; 30,5] | 1,22 [0,52; 2,86] |
| | NIE | 66 | 20,8 [10,7; NE] | 225 | 3,4 [2,9; 3,9] | 0,25 [0,17; 0,36] |
| Pierwotna oporność | TAK | 1 | 2,8 [NE; NE] | 23 | NR [80,0; NE] | ND |
| | NIE | 2 | NR [15,4; NE] | 77 | 5,6 [4,5; 6,4] | ND |
| Ogółem | | 101 | NR [11,5; NE] | 497 | 4,1 [3,5; 5,1] | 0,27 [0,20; 0,38] |

ND – nie dotyczy; NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*);

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Neelapu 2019b.

Tabela 39.
Zgon dla porównania AXI-CEL względem TIS

| Punkt końcowy | AXI-CEL | TIS |
|---------------------------|--------------|---------------------------|
| | ZUMA-1 | JULIET |
| Mediana okresu obserwacji | 27,1 mies. | 13,9 mies. |
| n/N (%) | 57/108 (50%) | 53/111 (48%) ^a |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*);

a) Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah (raport z 2019 roku).

Tabela 40.
Estymowany odsetek pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC

| Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu | AXI-CEL | TIS | SoC |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | ZUMA-1 | JULIET | SCHOLAR-1 |
| 6. miesiąc (% [95% CI]) | 78 [69; 85] | 61,5 [51,8; 69,8] ^c | 53 [49; 57] ^b |
| 12. miesiąc (% [95% CI]) | 59 [49; 68] | 49 [39; 59] | 28 [25; 32] |
| 18. miesiąc (% [95% CI]) | bd | 43 [33; 53] ^d | bd |
| 24. miesiąc (% [95% CI]) | 51 [40; 60] ^a | bd | 20 [16; 23] |

a) Dane dla II fazy badania ZUMA-1 (N = 101 pacjentów ogółem).

b) Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL.

c) Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah (raport z 2019 roku).

d) Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a.

Tabela 41.
Estymowany odsetek pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu dla w 24. miesiącu dla porównania AXI-CEL względem SoC (wyniki ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności)

| Charakterystyka pacjentów | AXI-CEL (ZUMA-1) | | SoC (SCHOLAR-1) | | |
|-------------------------------------|------------------|------------|-----------------|------------|-------------|
| | N | % [95% CI] | N | % [95% CI] | |
| Nawrót po ASCT | TAK | 4 | 50 [6; 84] | 53 | 22 [12; 34] |
| | NIE | 17 | 65 [38; 82] | 34 | 6 [1; 17] |
| Oporność na ≥2 wcześniejsze terapie | TAK | 11 | 40 [12; 67] | 85 | 42 [31; 52] |
| | NIE | 66 | 48 [36; 60] | 225 | 8 [5; 12] |
| Pierwotna oporność | TAK | 1 | 0 [NE; NE] | 23 | 78 [55; 90] |
| | NIE | 2 | 50 [1; 91] | 77 | 16 [9; 26] |
| Ogółem | | 101 | 50 [40; 59] | 497 | 12 [9; 15] |

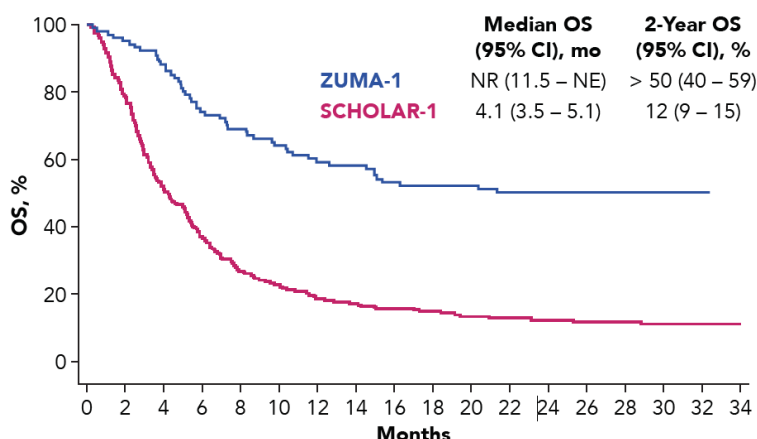
NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*); Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Neelapu 2019b.

Tabela 42.
Estymowany odsetek pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu w 24. miesiącu dla porównania AXI-CEL względem SoC (wyniki ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności)

| Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu | AXI-CEL | SoC |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | ZUMA-1 | SCHOLAR-1 |
| 6. miesiąc (% [95% CI]) | 78 [69; 85] | 53 [49; 57] ^b |
| 12. miesiąc (% [95% CI]) | 59 [49; 68] | 28 [25; 32] |
| 24. miesiąc (% [95% CI]) | 51 [40; 60] ^a | 20 [16; 23] |

Wykres 9.

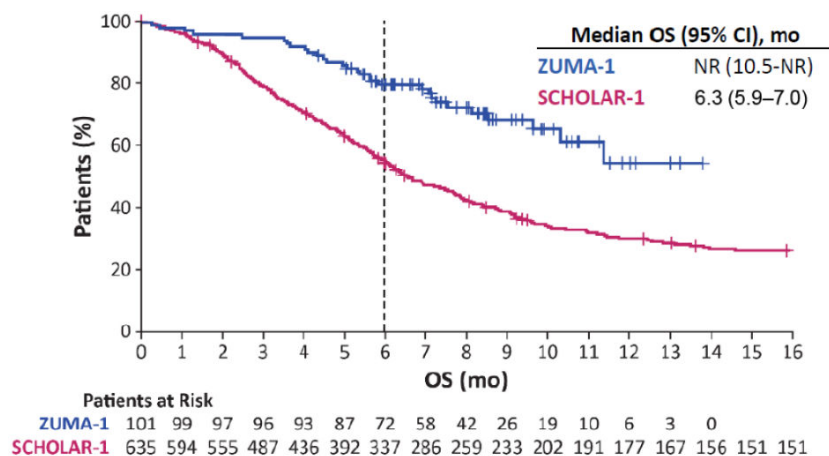
Przeżycie całkowite dla porównania AXI-CEL względem SoC (wyniki ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności)



Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Neelapu 2019b.

Wykres 10.

Przeżycie całkowite dla porównania AXI-CEL względem SoC



Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL. Dane dla II fazy badania ZUMA-1 (N = 101 pacjentów ogółem), rodzaj uzyskanej odpowiedzi mierzono po przynajmniej 6 mies.

Tabela 43.

Mediana przeżycia całkowitego dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC u pacjentów, u których uzyskano CR lub PR

| Populacja | AXI-CEL | TIS | SoC |
|------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| | ZUMA-1 ^{a,b} | JULIET | SCHOLAR-1 ^{a,c} |
| Okres obserwacji | 27,1 mies. | 19,3 mies. | bd |
| Pacjenci z CR | NE [10,4; NE] | NR [bd; bd] ^d | 14,9 [bd] |
| Pacjenci z PR | NE [5,7; NE] | bd | 6,9 [bd] |
| Pacjenci z NR | 5,7 [3,7; NE] | bd | 4,6 [bd] |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*);

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL.

b) Dane dla II fazy badania ZUMA-1 (N = 101 pacjentów ogółem, CR: N = 55, PR = 28, NR = 18).

c) Dane dla badania SCHOLAR-1 (N = 603 pacjentów ogółem, CR: N = 18, PR = 63, NR = 291).

d) Dane pochodzą z abstraktu Bachanova 2019.

Tabela 44.

Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu dla porównania AXI-CEL względem SoC u pacjentów, u których uzyskano CR lub PR

| Punkt końcowy | AXI-CEL | SoC |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | ZUMA-1 ^{a,b} | SCHOLAR-1 ^{a,c} |
| Okres obserwacji | 27,1 mies. | bd |
| Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 6 mies., % [95% CI] | | |
| Pacjenci z CR | 98 [bd] | 83 [bd] |
| Pacjenci z PR | 64 [bd] | 63 [bd] |
| Pacjenci z NR | 49 [bd] | 41 [bd] |
| Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 mies., % [95% CI] | | |
| Pacjenci z CR | 65 [bd] | 56 [bd] |
| Pacjenci z PR | 53 [bd] | 44 [bd] |
| Pacjenci z NR | NE | 20 [bd] |
| Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 24 mies., % [95% CI] | | |
| Pacjenci z CR | NE | 40 [bd] |
| Pacjenci z PR | NE | 34 [bd] |
| Pacjenci z NR | NE | 14 [bd] |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*);

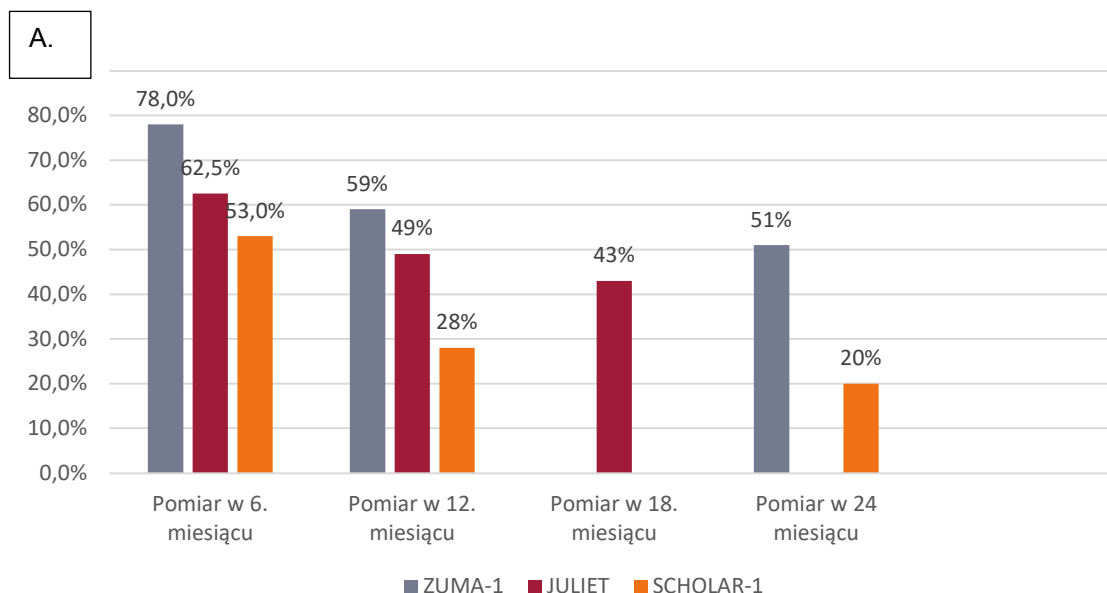
a) Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL.

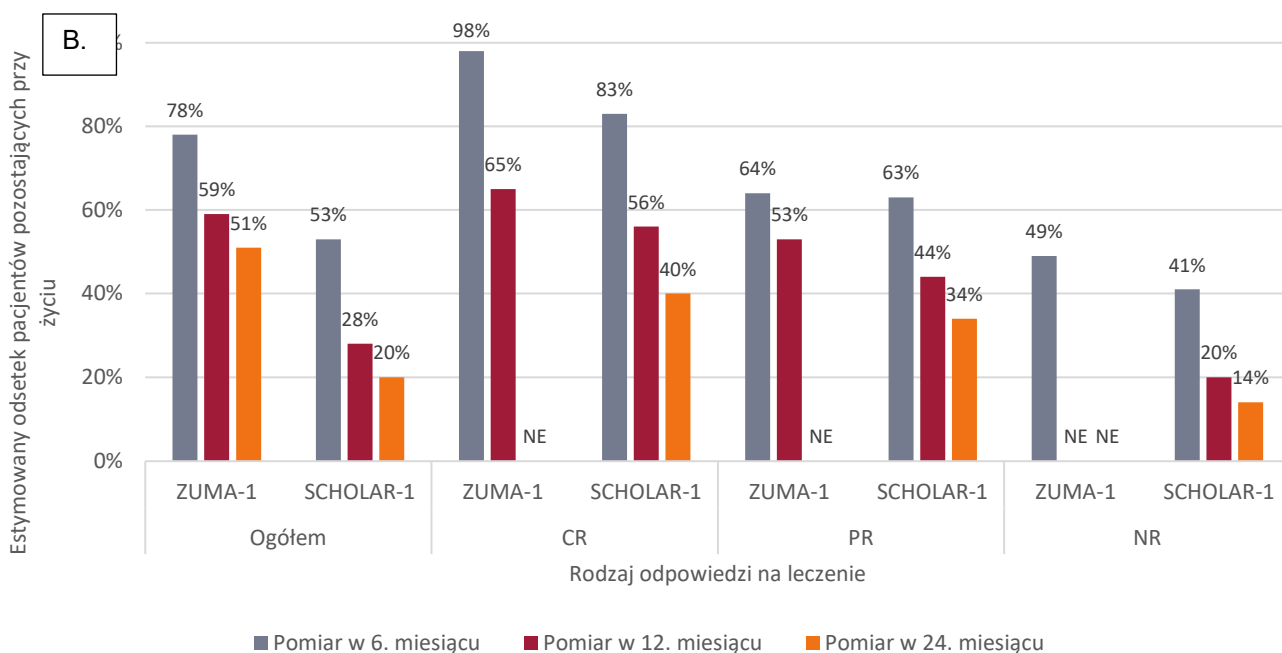
b) Dane dla II fazy badania ZUMA-1 (N = 101 pacjentów ogółem, CR: N = 55, PR = 28, NR = 18).

c) Dane dla badania SCHOLAR-1 (N = 603 pacjentów ogółem, CR: N = 18, PR = 63, NR = 291).

Wykres 11.

Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu dla porównania AXI-CEL (ZUMA-1) względem TIS i SoC (SCHOLAR-1) ogółem (A) i w zależności od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie (B)





Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL.

Dane dla II fazy badania ZUMA-1 (N = 101 pacjentów ogółem, CR: N = 55, PR = 28, NR = 18), rodzaj uzyskanej odpowiedzi mierzono po przynajmniej 6 mies.

Dane dla badania SCHOLAR-1 (N = 603 pacjentów ogółem, CR: N = 18, PR = 63, NR = 291).

Dane dla badania JULIET pochodzą z publikacji Schuster 2018a.

4.2.2. Przeżycie wolne od progresji

W grupie pacjentów otrzymujących AXI-CEL mediana PFS wynosiła 5,9 miesiąca, natomiast dla TIS w badaniu JULIET 2,9 mies. (Tabela 45). Estymowane wartości prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji w 6. i 12 mies. były numerycznie wyższe u pacjentów leczonych AXI-CEL niż dla pacjentów leczonych TIS (Tabela 46).

Dla SoC nie były dostępne dane odnośnie do mediany PFS i estymowanego prawdopodobieństwa przeżycia.

Tabela 45.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC

| Punkt końcowy | AXI-CEL | | TIS | | SoC |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----|
| | ZUMA-1 | JULIET | Schuster 2017 | SCHOLAR-1 | |
| Okres obserwacji | 27,1 mies. | 19,3 mies. | 28,6 mies./49 mies. | | bd |
| Liczba pacjentów w grupie | 101 | 115 | 14 | | 603 |
| Mediana PFS w mies. [95% CI] | 5,9 [3,3; 15,0] ^a | 2,9 mies. [2,3; 4,2] ^{a,b} | 3,2 mies. [0,9; NR]/ 5,8 mies. [1,6; NE] | | bd |

a) Ocena badacza.

b) Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah (raport z 2019 roku).

Tabela 46.**Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych AXI-CEL dla porównania względem TIS**

| Czas od otrzymania terapii | AXI-CEL | TIS |
|----------------------------|-------------|---------------------|
| | ZUMA-1 | JULIET ^a |
| 6 mies. (% [95% CI]) | 49 [39; 58] | 38,3 [28,9; 47,6] |
| 12 mies. (% [95% CI]) | 44 [34; 53] | 34,9 [25,7; 44,2] |
| 15 mies. (% [95% CI]) | 41 [31; 50] | bd |
| 18 mies. (% [95% CI]) | bd | 34,9 [25,7; 44,2] |

b) Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah (raport z 2019 roku).

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

Terapia AXI-CEL przyczyniła się do uzyskania ORR u największego odsetka pacjentów, który w ocenie niezależnej komisji wyniósł 74%. Dla porównania, terapia TIS przyczyniła się do wystąpienia ORR u 54% w badaniu JULIET. Przy czym analiza ORR dla TIS dotyczyła pacjentów, którzy stosowali TIS co najmniej 3 miesiące. Różnice odnotowano także w przypadku CR, którą w ocenie niezależnej komisji uzyskało 54% pacjentów z grupy AXI-CEL i 40% leczonych TIS (Tabela 47, Wykres 12, Wykres 13).

Terapia SoC umożliwiła uzyskanie ORR jedynie u 26% chorych w badaniu SCHOLAR-1, co stanowi znaczną różnicę w porównaniu do wartości ORR uzyskanej u pacjentów leczonych AXI-CEL. Podobnie duże różnice między AXI-CEL i SoC wystąpiły odnośnie do CR (Tabela 47, Wykres 12, Wykres 13).

Jeszcze większe różnice w odniesieniu do ORR pomiędzy terapią AXI CEL i SoC obserwowano po uwzględnieniu standaryzacji względem różnic w wyjściowej charakterystyce pacjentów pod względem oporności na leczenie (72% vs 22%; Tabela 48)

Tabela 47.**Odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC**

| Punkt końcowy | AXI-CEL | | TIS | SoC | |
|-----------------------------------------|----------------------------|-------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| | ZUMA-1 | Kochenderfer 2017 | JULIET | Schuster 2017 | SCHOLAR-1 |
| Odsetek pacjentów z ORR, n/R (%) | 75/101 (74) ^{a,b} | 13/19 (68) | 53/99 (54) ^b | 7/14 (50) ^d | 136/523 (26) ^c |
| Odsetek pacjentów z CR, n/R (%) | 55/101 (54) ^a | 10/19 (47) | 40/99 (40) ^{b,c} | 6/14 (43) | 37/523 (7) |

a) Wynik według oceny niezależnej komisji.

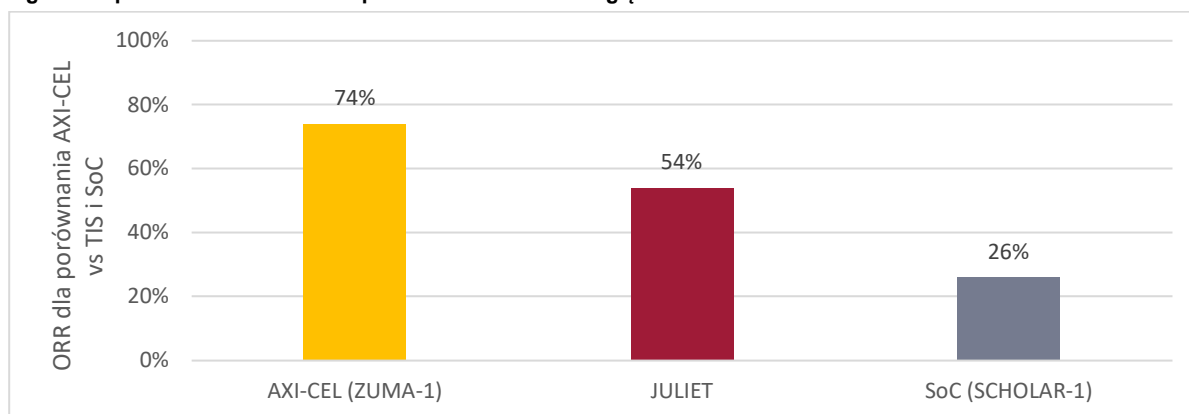
b) Dla pacjentów stosujących TIS \geq 3 miesiące.

c) Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a.

d) ORR w 3. miesiącu.

e) CR w 6. miesiącu.

Wykres 12.
Ogólna odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC



Wykres 13.
Całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC

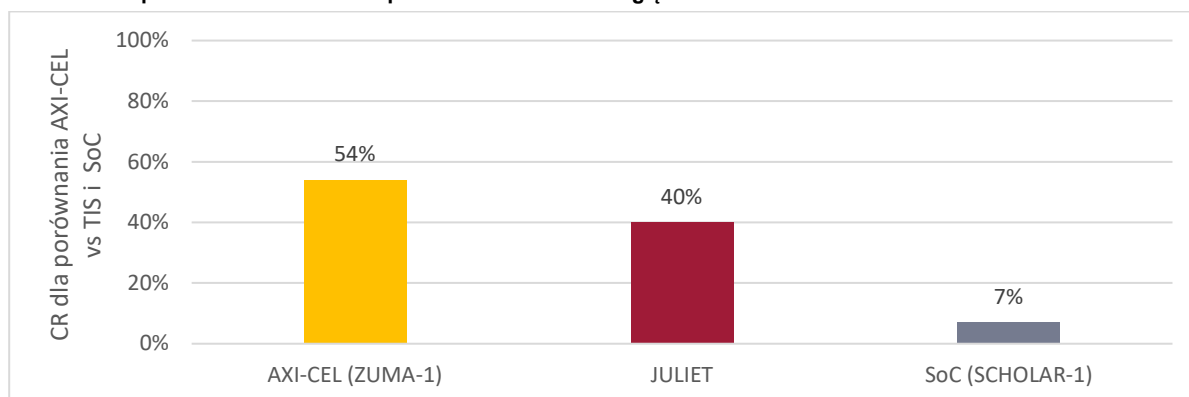


Tabela 48.
Odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC – wyniki dla poszczególnych podgrup pacjentów ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności

| Charakterystyka pacjentów | | AXI-CEL (ZUMA-1) | | SoC (SCHOLAR-1) | | AXI-CEL vs SoC | |
|-------------------------------------------|-----|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | | ORR (%) | CR (%) | ORR (%) | CR (%) | ORR OR [95% CI] | CR OR [95% CI] |
| Nawrót po ASCT | TAK | 1/4 (25) | 1/4 (25) | 19/53 (36) | 13 (25) | 0,23 [0,04; 1,05] | 1,03 [0,02; 14,10] |
| | NIE | 12/17 (71) | 12/17 (71) | 8/38 (21) | 1/38 (3) | 34,83 [15,39; 83,1] | 88,8 [8,58; 3890] |
| Oporność na ≥ 2 wcześniejsze terapie | TAK | 3/11 (27) | 2/11 (18) | 53/85 (62) | 20/85 (24) | 0 [0; 22,45] | 0,72 [0,07; 3,93] |
| | NIE | 56/66 (85) | 40/66 (61) | 32/231 (14) | 11/231 (5) | 5,50 [0,06; 438,02] | 30,77 [13,30; 73,62] |
| Pierwotna oporność | TAK | 0 (0) | 0 (0) | 11/23 (48) | 1/23 (4) | ND | ND |
| | NIE | 1/2 (50) | 0 (0) | 12/77 (15) | 2/77 (3) | ND | ND |
| Ogółem | | 73/101 (72) | 55/101 (54) | 135/508 (22) | 48/508 (7) | 7,20 [4,37; 12,05] | 11,46 [6,79; 19,28] |

ND – nie dotyczy; NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimated);
Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Neelapu 2019b.

4.2.4. Bezpieczeństwo terapii

U wszystkich pacjentów leczonych AXI-CEL i TIS raportowano wystąpienie co najmniej jednego AE. W przypadku pacjentów leczonych SoC nie podawano danych o AE ogółem. SAE ogółem raportowano odpowiednio u 58% i 65% chorych leczonych AXI-CEL i TIS oraz u 32% pacjentów leczonych SoC. AE stopnia 3. i wyższego raportowano u 98% pacjentów leczonych AXI-CEL oraz u 54% chorych w przypadku SoC (w przypadku pacjentów leczonych TIS z badania JULIET nie raportowano takich danych). Tego typu zdarzenia wystąpiły u 32% pacjentów leczonych SoC (Tabela 49).

w badaniu dla AXI-CEL najczęściej raportowanymi AE były:

- CRS (93%, ZUMA-1), gorączka (87%, ZUMA-1), anemia 73/108 (68%, ZUMA-1),
- w badaniu dla TIS najczęściej raportowanymi AE były:
 - CRS (58%), anemia (48%), gorączka (35%),
- w badaniu dla SoC najczęściej raportowanymi AE/SAE były:
 - gorączka neutropeniczna 113/429 (27%, SCHOLAR-1: LY.12).

Wykazano, że CRS ogółem oraz zdarzenia neurologiczne ogółem częściej występowały u pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu z TIS. Należy jednak zauważyć, że CRS wyższego stopnia przeważały w przypadku terapii TIS (Tabela 50). Ponadto odnaleziono informację, że w ramach leczenia CRS tocilizumab zastosowano odpowiednio u 43% osób leczonych AXI-CEL oraz u 14% osób leczonych TIS.

Tabela 49.
Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC

| Punkt końcowy | AXI-CEL [n/N (%)] | TIS [n/N (%)] | SoC [n/N (%)] | |
|--------------------------------|-------------------|---------------|---------------|--------------|
| | ZUMA-1 | JULIET | SCHOLAR-1 | |
| | | | LY. 12 | CORAL |
| AE ogółem | 108/108 (100) | 111/111 (100) | bd | bd |
| AE ≥3. stopnia | 106/108 (98) | bd | 329/610 (54) | bd |
| SAE ogółem | 63/108 (58)* | 72/111 (65) | bd | 126/388 (32) |
| CRS ogółem | 100/108 (93) | 66/115 (57)** | bd | bd |
| Zdarzenia neurologiczne | 72/108 (67) | 23/111 (21) | bd | bd |
| Zgon | 54/108 (50) | 53/111 (48) | bd | bd |

CRS – zespół uwalniania cytokin;

*Dane pochodzą z abstraktu Neelapu 2019, w którym raportowano wyniki dla mediany okresu obserwacji 27,1 mies. Podano informację o wystąpieniu SAE u 4 pacjentów w dodatkowym roku obserwacji względem poprzedniej analizy bezpieczeństwa (dla mediany okresu obserwacji 15,4 mies.).

**Dane pochodzą z publikacji Bachanova 2019, w ramach której raportowano wyniki dla cut-off grudzień 2018.

Tabela 50.
Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych AXI-CEL względem TIS z uwzględnieniem stopnia ciężkości

| Punkt końcowy | Ogółem (n/N (%)) | | Stopnia 3. ((n/N (%)) | | Stopnia 4. (n/N (%)) | |
|--------------------------------------------|------------------|---------------|-----------------------|-------------|----------------------|-------------|
| | AXI-CEL* | TIS ** | AXI-CEL* | TIS ** | AXI-CEL* | TIS** |
| AE ogółem | 108/108 (100) | 111/111 (100) | 28/108 (26) | 31/111 (28) | 69/108 (64) | 68/111 (61) |
| CRS | 100/108 (93) | 64/111 (58) | 7/108 (6) | 15/111 (14) | 4/108 (4) | 9/111 (8) |
| Gorączka | 94/108 (87) | 39/111 (35) | 15/108 (14) | 6/111 (5) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Anemia | 73/108 (68) | 53/111 (48) | 46/108 (43) | 41/111 (37) | 3/108 (3) | 2/111 (2) |
| Niedociśnienie | 63/108 (58) | 29/111 (26) | 14/108 (13) | 7/111 (6) | 1/108 (1) | 3/111 (3) |
| Nudności | 63/108 (58) | 32/111 (29) | 0/108 (0) | 1/111 (1) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Zmęczenie | 57/108 (53) | 28/111 (25) | 3/108 (3) | 7/111 (6) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Zmniejszony apetyt | 55/108 (51) | 13/111 (12) | 2/108 (2) | 4/111 (4) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Ból głowy | 50/108 (46) | 25/111 (23) | 1/108 (1) | 1/111 (1) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Biegunka | 48/108 (44) | 35/111 (32) | 5/108 (5) | 1/111 (1) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Neutropenia | 48/108 (44) | 22/111 (20) | 10/108 (9) | 7/111 (6) | 32/108 (30) | 15/111 (14) |
| Dreszcze | 40/108 (37) | 14/111 (13) | 0/108 (0) | 0/111 (0) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Gorączka neutropeniczna | 39/108 (36) | 18/111 (16) | 33/108 (31) | 14/111 (13) | 2/108 (2) | 3/111 (3) |
| Trombocytopenia / małopłytkowość | 38/108 (35) | 14/111 (13) | 11/108 (10) | 3/111 (3) | 15/108 (14) | 10/111 (9) |
| Hipokaliemia | 36/108 (33) | 25/111 (23) | 3/108 (3) | 9/111 (8) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów | 36/108 (33) | 38/111 (34) | 7/108 (6) | 9/111 (8) | 28/108 (26) | 28/111 (25) |
| Zmniejszenie liczby krwinek białych | 33/108 (31) | 37/111 (33) | 3/108 (3) | 15/111 (14) | 28/108 (26) | 19/111 (17) |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | 32/108 (30) | 37/111 (33) | 8/108 (7) | 6/111 (5) | 9/108 (8) | 25/111 (23) |
| Zaparcia | 32/108 (30) | 18/111 (16) | 0/108 (0) | 1/111 (1) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Kaszel | 31/108 (29) | 19/111 (17) | 0/108 (0) | 0/111 (0) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Hipofosfatemia | 31/108 (29) | 19/111 (17) | 18/108 (17) | 15/111 (14) | 2/108 (2) | 0/111 (0) |
| Nieukładowe zawroty głowy | 23/108 (21) | 13/111 (12) | 0/108 (0) | 0/111 (0) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Duszność | 23/108 (21) | 19/111 (17) | 2/108 (2) | 5/111 (5) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Obrzęk obwodowy | 21/108 (19) | 17/111 (15) | 0/108 (0) | 0/111 (0) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |
| Spadek masy ciała | 17/108 (16) | 12/111 (11%) | 0/108 (0) | 3/111 (3) | 0/108 (0) | 0/111 (0) |

*Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

**Dane dla mediany okresu obserwacji: 13,9 mies.

CRS – zespół uwalniania cytokin;

Tabela 51.
Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL względem TIS

| Punkt końcowy | AXI-CEL [n/N (%)] | TIS [n/N (%)] |
|-------------------------|-------------------|---------------|
| | ZUMA-1 | JULIET |
| Encefalopatia | 19/108 (18) | 4/111 (4) |
| Zapalenie płuc | 6/108 (6) | 3/111 (3) |
| Gorączka | 8/108 (7) | 8/111 (7) |
| Gorączka neutropeniczna | 5/108 (5) | 9/111 (8) |
| Stan zdezorientowania | 5/108 (5) | 3/111 (3) |
| Ostre uszkodzenie nerek | 3/108 (3) | 4/111 (4) |

4.3. Analiza dodatkowa: porównanie pośrednie AXI-CEL vs TIS

W publikacji Oluwole 2020 [6, 7] przedstawiono wyniki porównania pośredniego AXI-CEL i TIS przeprowadzonego metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Metoda MAIC została zastosowana w celu skorygowania różnic w charakterystyce pacjentów z badania ZUMA-1 i badania JULIET. Dane z badania ZUMA-1 pochodziły z poziomu pacjenta i zostały dostosowane do takich zmiennych z badania JULIET jak: międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI), stan sprawności wg ECOG, stopień zaawansowania choroby, oporność lub nawrót choroby, poziomu aktywacji onkogenów (tzw. chłoniaki typu *double/triple hit*) pochodzenie komórek oraz liczba wcześniejszych linii leczenia (Tabela 52). Wpływ czasu jaki minął od leukaferazy do infuzji AXI-CEL i TIS modelowano na podstawie danych z publikacji Crump 2017 (badanie SCHOLAR-1). Pierwszorzędowym punktem końcowym w analizie było przeżycie całkowite od leukaferazy oraz od momentu podania (infuzji) terapii CAR-T. Analizowano również odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo terapii.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI-CEL względem TIS w przeżyciu całkowitym zarówno od momentu leukaferazy (HR = 0,61 [0,52; 0,73]) jak i od momentu infuzji CAR T (HR = 0,51 [0,31; 0,83]). Różnica pomiędzy porównywanymi terapiami w średnim przeżyciu w 36-miesięcznym okresie obserwacji wyniosła wśród pacjentów poddanych leukaferazie i infuzji CAR T odpowiednio 9,4 miesiąca oraz 7,2 miesiąca (Tabela 53, Wykres 14, Wykres 15).

Wyniki analizy MAIC wykazały, że zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiąże się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (Tabela 55).

Stosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiązało się istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia CRS stopnia 1–2. Nie odnotowano natomiast istotnych

statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie do występowania szczegółowych CRS stopnia ≥ 3 , zdarzeń neurologicznych stopnia 1–2, i zdarzeń neurologicznych stopnia ≥ 3 (Tabela 57).

Podobne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie oraz występowania CRS i zdarzeń neurologicznych otrzymano w ramach naiwnego porównania bez dostosowania (Tabela 54, Wykres 16, Tabela 56, Tabela 58).

Powyższe wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego z wskazują na istotną statystycznie przewagę AXI-CEL nad TIS odnośnie do skuteczności przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa. AXI-CEL w porównaniu z TIS wiąże się z większym ryzykiem występowania CRS, ale jedynie tych o charakterze łagodnym, natomiast nie ma znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapiami odnośnie do CRS stopnia 3 lub wyższych.

Tabela 52.
Charakterystyka pacjentów z badania ZUMA-1 (w tym po dostosowaniu do MAIC) i badania JULIET

| Charakterystyka | ZUMA-1 | ZUMA-1 po dostosowaniu | JULIET |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Rodzaj choroby (N) | DLBCL | 76 | 79 |
| | Inny typ histologiczny | 24 | 21 |
| Reanżacje aktywujące dwa lub trzy onkogeny; tzw. double/triple hit lymphoma (%) | TAK | 32 | 17* |
| | NIE | 68 | 83* |
| Stadium choroby (%) | <III | 15 | 24 |
| | III | 28 | 20 |
| | IV | 57 | 56 |
| IPI (%) | <2 | 25 | 27 |
| | 2 | 75 | 73 |
| Status ECOG (%) | 0 | 42 | 55 |
| | 1 | 58 | 45 |
| Choroba nawrotowa** (%) | 21 | 46 | 46* |
| Choroba oporna (%) | 79 | 54 | 54* |

*Na podstawie charakterystyki badania JULIET uwzględniającej 115 pacjentów.

**Według protokołu badania ZUMA-1 nawrót musiał nastąpić w ciągu 12 miesięcy po ASCT. W badaniu JULIET nawrót występował po ostatniej linii terapii, niezależnie od czasu.

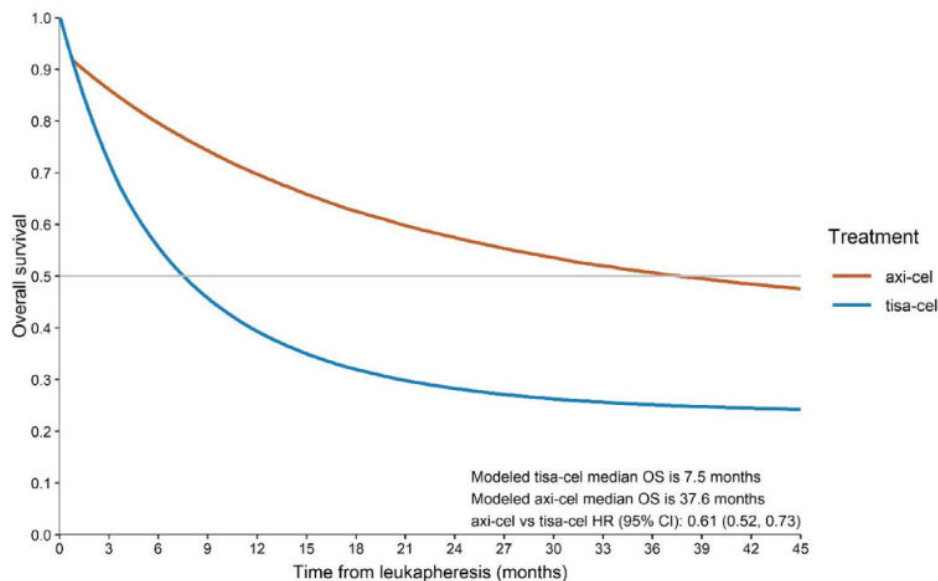
Tabela 53.
Przeżycie całkowite dla porównania AXI-CEL vs TIS - MAIC

| Okres obserwacji | AXI-CEL | TIS | Różnica w 24/36 miesięcznym okresie obserwacji | AXI-CEL vs TIS [95%CI] |
|-------------------------------|----------------------|---------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
| | Mediana [95% CI] | Mediana [95% CI] | | |
| Od momentu leukaferozy | | | | |
| 24 mies. | bd | bd | 6,3 miesiąca [4,2; 8,5] | HR = 0,43 [0,28; 0,63] |
| 36 mies. | 37,6 mies. [bd; bd]* | 7,5 mies. [bd; bd]* | 9,4 mies. [7,2; 10,6] | HR = 0,61 [0,52; 0,73] |

| Okres obserwacji | AXI-CEL | TIS | Różnica w 24/36 miesięcznym okresie obserwacji | AXI-CEL vs TIS [95%CI] |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
| | Mediana [95% CI] | Mediana [95% CI] | | |
| Od momentu infuzji CAR-T | | | | |
| 36 mies. | Z dostosowaniem: NR [bd; bd] Bez dostosowania: 25,8 mies. [bd; bd] | 11,1 mies [bd; bd] | 7,2 mies. [5,4; 8,0] | HR = 0,51 [0,31; 0,83] |

*Wartości modelowane

Wykres 14
Przeżycie całkowite* od momentu leukaferazy dla porównania AXI CEL vs TIS - MAIC



*Modelowane krzywe przeżycia. W analizie ITT badania JULIET obejmującej 165 pacjentów mediana OS od momentu włączenia do badania wyniosła 8,3 mies. [8,5; 11,7], a wstymowane prawdopodobieństwo przeżycia w 12 miesiącu 40% [32; 49%]

Wykres 15.
Przeżycie całkowite od momentu przyjęcia infuzji dla porównania AXI CEL vs TIS (36-miesięczny okres obserwacji) - MAIC

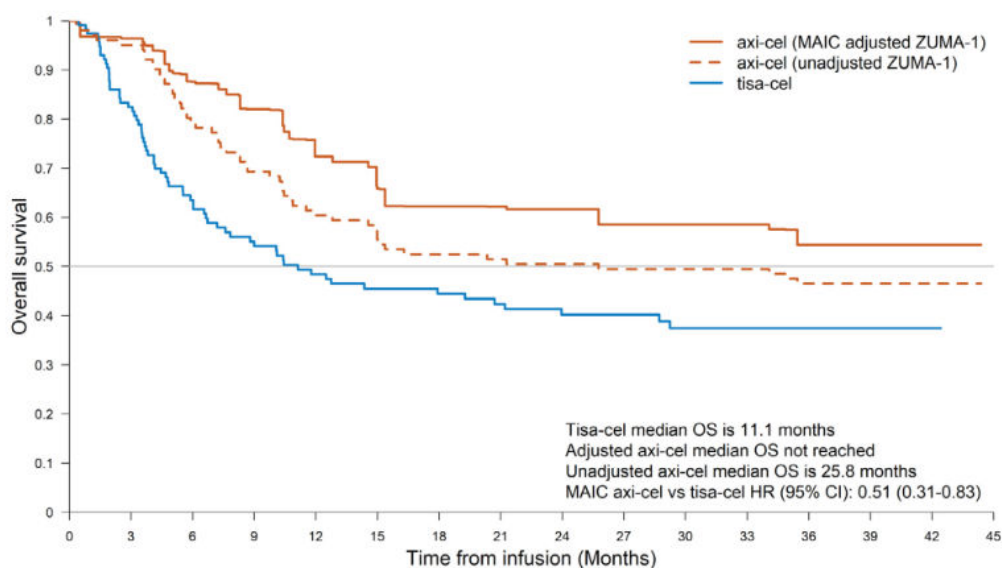


Tabela 54.
Przeżycie całkowite dla porównania AXI-CEL vs TIS - (naiwne porównanie bez dostosowania)

| Okres obserwacji | AXI-CEL | TIS | Różnica w 24/36 miesięcznym okresie obserwacji | AXI-CEL vs TIS [95%CI] |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
| | Mediana [95% CI] | Mediana [95% CI] | | |
| Od momentu leukaferozy | | | | |
| 36 mies. | bd [bd; bd] | bd [bd; bd] | bd | HR = 0,68 [0,47; 0,98] |

Wykres 16.
Przeżycie całkowite od momentu przyjęcia infuzji dla porównania AXI CEL vs TIS (naiwne porównanie bez dostosowania)

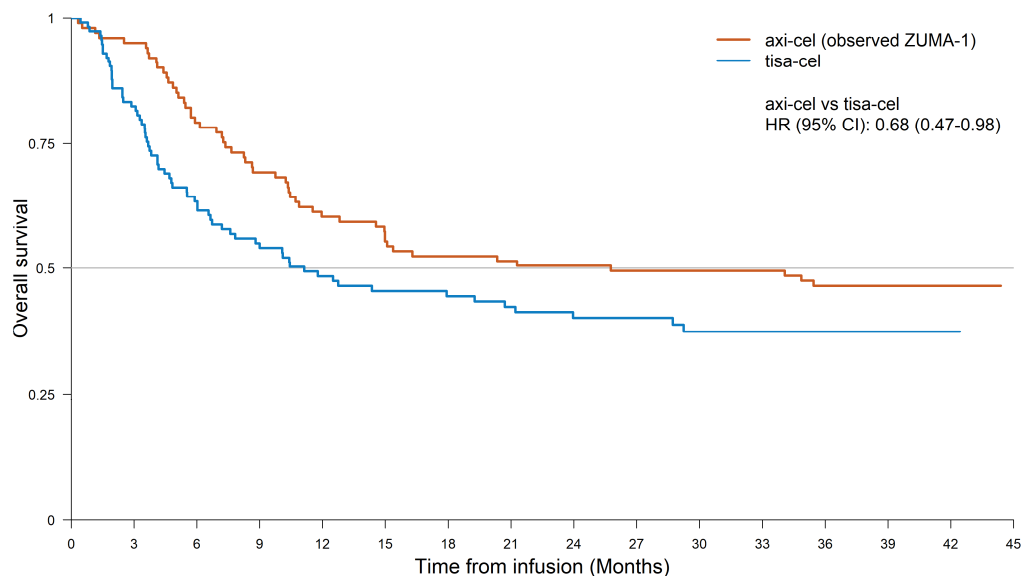


Tabela 55.
Ogólna odpowiedź i całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL vs TIS wśród osób, które otrzymały infuzję CAR-T – wyniki MAIC

| Punkt końcowy | n/N (%) | | AXI-CEL vs TIS [95%CI] | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | AXI-CEL (wartości dostosowane) | TIS | OR [95% CI] | RR [95%] | RD [95% CI] |
| 24-miesięczny okres obserwacji | | | | | |
| ORR | bd | bd | bd | RR = 1,62 [1,28; 2,06] | bd |
| CR | bd | bd | bd | RR = 1,56 [1,10; 2,20] | bd |
| 36-miesięczny okres obserwacji | | | | | |
| ORR | 33,21/39,59 (84) | 60/115 (52) | 4,77 [1,90; 12,01] | 1,61 [1,29; 2,01] | 0,32 [0,17; 0,46] |
| CR | 24,61/39,59 (62) | 44/115 (38) | 2,65 [1,26; 5,58] | 1,62 [1,16; 2,27] | 0,24 [0,06; 0,41] |

Tabela 56.

Ogólna odpowiedź i całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL vs TIS wśród osób, które otrzymały infuzję CAR-T – wyniki naiwnego porównania bez dostosowania

| Punkt końcowy | n/N (%) | | AXI-CEL vs TIS [95%CI] | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AXI-CEL (wartości dostosowane) | TIS | OR [95% CI] | RR [95%] | RD [95% CI] |
| 36-miesięczny okres obserwacji | | | | | |
| ORR | 75/101 (72) | 60/115 (52) | 2,64 [1,49; 4,71] | 1,42 [1,15; 1,75] | 0,22 [0,10; 0,35] |
| CR | 55/101 (54) | 44/115 (38) | 2,65 [1,26; 5,58] | 1,62 [1,16; 2,27] | 0,24 [0,06; 0,41] |

Tabela 57.

Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL vs TIS wśród osób, które otrzymały infuzję CAR-T – wyniki MAIC

| Punkt końcowy | n/N (%) | | AXI-CEL vs TIS [95%CI] | | |
|----------------------------------------|--------------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|
| | AXI-CEL (wartości dostosowane) | TIS | OR [95% CI] | RR [95%] | RD [95% CI] |
| CRS st.1–2. | 38,26/47,65 (80) | 44/111 (40) | 6,20 [2,76; 13,93] | 2,03 (1,55; 2,65) | 0,41 [0,26; 0,55] |
| CRS st. ≥3. | 4,43/47,65 (9) | 19/111 (17) | 0,50 [0,17; 1,48] | 0,54 [0,20; 1,44] | -0,08 [-0,19; 0,03] |
| Zdarzenia neurologiczne st. 1–2 | 15,54/47,65 (33) | 34/111 (31) | 1,10 [0,53; 2,27] | 1,06 [0,65; 1,75] | 0,02 [-0,14; 0,18] |
| Zdarzenia neurologiczne st. ≥3. | 12,9/47,65 (27) | 16/111 (14) | 2,20 [0,96; 5,05] | 1,88 [0,98; 3,60] | 0,13 [-0,02; 0,27] |

Tabela 58.

Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL vs TIS wśród osób, które otrzymały infuzję CAR-T wyniki naiwnego porównania bez dostosowania

| Punkt końcowy | n/N (%) | | AXI-CEL vs TIS [95%CI] | | |
|----------------------------------------|--------------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AXI-CEL (wartości dostosowane) | TIS | OR [95% CI] | RR [95%] | RD [95% CI] |
| CRS st.1–2. | 88/108 (81) | 44/111 (40) | 6,70 [3,62; 12,41] | 2,06 [1,61; 2,63] | 0,42 [0,30; 0,54] |
| CRS st. ≥3. | 12/108 (11) | 19/111 (17) | 0,61 [0,28; 1,32] | 0,65 [0,33; 1,27] | -0,06 [-0,15; 0,03] |
| Zdarzenia neurologiczne st. 1–2 | 37/108 (34) | 34/111 (31) | 1,18 [0,67; 2,08] | 1,12 [0,76; 1,64] | 0,04 [-0,09; 0,16] |
| Zdarzenia neurologiczne st. ≥3. | 35/108 (32) | 16/111 (14) | 2,85 [1,46; 5,54] | 2,25 [1,32; 3,82] | 0,18 [0,07; 0,29] |

5. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

5.1. Efektywność rzeczywista AXI-CEL

5.1.1. Przeżycie całkowite

W analizie do badania Jacobson 2020 uwzględniającej występowanie wstępnej lub opóźnionej progresji choroby wykazano dłuższą medianę przeżycia całkowitego u osób z opóźnioną progresją w porównaniu z pacjentami z wstępną progresją (13,6 mies. vs 5,1 mies., Tabela 59).

Uzyskane wyniki badania RWD Nastoupil 2020 uwzględniającego 275 pacjentów wskazują, że dla ponad 12-miesięcznego okresu obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (Tabela 60, Tabela 62). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI-CEL po 9 miesiącach obserwacji wynosiło 76%, a po 12 miesiącach 68% (Tabela 61).

Tabela 59.
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu Jacobson 2020

| Badanie | Podgrupa | Okres obserwacji | N | Mediana [95% CI] ^a |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|----|-------------------------------|
| Jacobson 2020 ^b | Z wstępną progresją choroby (<i>Initial PD</i>) | bd | 27 | 5,1 [2,0; 9,3] |
| Jacobson 2020 ^b | Z opóźnioną progresją choroby (<i>Delayed PD</i>) | bd | 24 | 13,6 [4,1; NR] |

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

a) Mediana w miesiącach;

b) Prezentowane dane pochodzą z publikacji Chow 2018 raportującej wyniki dla 1 ośrodka w USA (n = 51 pacjentów): mediany OS dla podgrupy pacjentów z: 1. „wstępną progresją choroby (*Initial PD*)” – definiowaną jako pacjenci ze stwierdzoną progresją choroby podczas wstępnej oceny odpowiedzi na leczenie, oraz 2. „opóźnioną progresją choroby (*Delayed PD*)” – definiowaną jako pacjenci uzyskujący CR, PR, SD podczas wstępnej oceny odpowiedzi na leczenie, u których wystąpiła progresja choroby lub u których wstąpiła konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 60.
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD

| Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | N | Mediana [95% CI] ^a |
|----------------|----------------------------------------|-----|-------------------------------|
| Nastoupil 2020 | mediana okresu obserwacji: 3,9 mies. | 274 | 6,2 [4,6; NA] |
| | mediana okresu obserwacji: 12,9 mies.* | 275 | NR [bd, bd] |
| Mian 2019 | mediana okresu obserwacji: 5 mies. | 27 | 13 [7,7; NR] |
| Sesques 2020 | mediana okresu obserwacji: 5,7 mies. | 28 | NR [4,6; NR] |

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

*Mediana okresu obserwacji liczona od infuzji AXI-CEL

Tabela 61.
Estymowane odsetki pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu leczonych AXI-CEL w badaniach RWD

| Badanie | Moment pomiaru | % pacjentów [95% CI] |
|----------------|----------------|----------------------|
| Jacobson 2020 | 4. mies. | 84 [75; 93] |
| Nastoupil 2020 | | 72 [65; 80] |
| Strati 2019 | 6. mies. | 65 [bd; bd] |

| Badanie | Moment pomiaru | % pacjentów [95% CI] |
|----------------|----------------|-----------------------|
| Holtzman 2019 | 9. mies. | 76 (± 1) ^a |
| Nastoupil 2018 | 12 mies. | 68 [63; 74] |

a) Podano odsetek osób pozostających przy życiu i (SE)

Tabela 62.

Porównanie przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych AXI-CEL vs pacjentów nieleczonych AXI-CEL w badaniu Byrne 2019

| Pacjenci leczeni AXI-CEL | | Pacjenci nieleczeni AXI-CEL | | Pacjenci leczeni vs pacjenci nieleczeni | |
|--------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------------------|------|
| N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95% CI] | p |
| 8 | NR [bd; bd] | 17 | 61 dni [bd; bd] | bd | 0,01 |

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

5.1.2. Przeżycie wolne od progresji

W grupie pacjentów otrzymujących AXI-CEL mediana PFS w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji wynosiła 8,3 miesiąca (Tabela 63). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby pacjentów leczonych AXI-CEL po 6 miesiącach obserwacji wynosiło 60%, a po 12 miesiącach 47% (Tabela 65).

Tabela 63.

Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD

| Badanie | Okres obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|----------------|---------------------------------------|-----|------------------|
| Nastoupil 2018 | mediana okresu obserwacji: 3,9 mies. | 274 | 6,2 [4,6; NA] |
| | mediana okresu obserwacji: 12,9 mies. | 275 | 8,3 [6,0; 15,1] |
| Sesques 2020 | mediana okresu obserwacji: 5,7 mies. | 28 | 3,1 [2,9; NR] |

NA – niedostępne (ang. *not available*); *Mediana okresu obserwacji liczona od infuzji AXI-CEL

Tabela 64.

Estymowane wartości przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu Nastoupil 2020 – analiza w podgrupach wiekowych*

| Badanie | Podgrupa | Okres obserwacji | N | Mediana [95% CI] ^a | Wartość p raportowana w badaniu |
|----------------|----------|--------------------------------------|-----|-------------------------------|---------------------------------|
| Nastoupil 2018 | ≥65 lat | mediana okresu obserwacji: 5,9 mies. | 82 | 9,2 [bd; bd] | 0,83 |
| | <65 lat | | 190 | 7,4 [bd; bd] | |

*Dane z publikacji Sano 2019

Tabela 65.

Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD

| Badanie | Moment pomiaru | % pacjentów |
|----------------|--------------------|--------------------------|
| Byrne 2019 | Mediana: 78,5 dnia | 88 |
| Holtzman 2019 | 9. mies. | 56 (± 8) ^a |
| Nastoupil 2018 | 12. mies. | 47 [41; 53] ^b |

| Badanie | Moment pomiaru | % pacjentów |
|--------------------|----------------|-------------|
| Strati 2019 | 6. mies. | 60 |

a) Podano odsetek osób z PFS i (SE)

b) Wartość estymowana

5.1.3. Odpowiedź na leczenie

Uzyskane wyniki badań RWD wskazują, że po infuzji AXI-CEL od 48% do 84% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie (w zależności od czasu pomiaru; Tabela 66, Tabela 67, Tabela 69, Tabela 70).

Tabela 66.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD

| Odpowiedź na leczenie | Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | n/N (%) |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| ORR | Jacobson 2020 | mediana okresu obserwacji: 4 mies. | 47/73 (64) |
| | | mediana okresu obserwacji: 10,4 mies. | 52/76 (68) |
| | Nastoupil 2018 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 191/238 (80) |
| | | 90. dzień od podania AXI-CEL | 201/248 (81) ^a |
| | | mediana okresu obserwacji: 12,9 mies | 82 [77; 86] ^b |
| | Byrne 2019 | 30 dzień od podania AXI-CEL | 5/8 (63) |
| | CIBMTR | mediana okresu obserwacji: 6.2 mies. | 394/533 (74) |
| | | co najmniej 6 mies. okresu obserwacji | bd (84) |
| | Hashmi 2019 | 6. mies. od podania AXI-CEL | 41/78 (53) |
| | Riedell 2019 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 86/120 (72) |
| | | 90. dzień od podania AXI-CEL | 62/120 (52) |
| | Sesques 2020 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 18/28 (64) |
| | | 90. dzień od podania AXI-CEL | 12/25 (48) |
| | CR | Nastoupil 2020 | 30. dzień od podania AXI-CEL |
| 90. dzień od podania AXI-CEL | | | 142/248 (57) ^a |
| mediana okresu obserwacji: 12,9 mies | | | 64 [58; 69] ^b |
| Jacobson 2020 | | mediana okresu obserwacji: 4 mies. | 30/73 (41) |
| | | mediana okresu obserwacji: 10,4 mies. | 32/76 (42) |
| Abbasi 2020 | | 6. mies od podania AXI-CEL | 20/66 (30) |
| | | 3. mies. od podania AXI-CEL | 8/10 (80) |
| CIBMTR | | mediana okresu obserwacji: 6.2 mies. | 298/533 (56) ^b |
| | | co najmniej 6 mies. okresu obserwacji | bd (18) ^b |
| Byrne 2019 | | 30 dzień od podania AXI-CEL | 3/8 (38) |
| Hashmi 2019 | 6. mies. od podania AXI-CEL | 32/78 (41) | |
| Holtzman 2019 | niejasny | 22/45 (49) | |
| Melody 2019 | niejasny | 3/6 (50) ^c | |
| Riedell 2019 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 52/120 (43) | |

| Odpowiedź na leczenie | Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | n/N (%) | |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| PR | Sesques 2020 | 90. dzień od podania AXI-CEL | 47/120 (39) | |
| | | 30. dzień od podania AXI-CEL | 13/28 (46) | |
| | | 90. dzień od podania AXI-CEL | 10/25 (40) | |
| | Sohlbach 2020 | 100. dzień od podania AXI-CEL | 4/8 (50) | |
| | Nastoupil 2020 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 93/275 (34) | |
| | Jacobson 2020 | mediana okresu obserwacji: 4 mies. | 17/73 (23) | |
| | | mediana okresu obserwacji: 10,4 mies | 20/76 (26) | |
| | | 6. mies. od podania AXI-CEL | 40/66 (61) | |
| | Byrne 2019 | 30 dzień od podania AXI-CEL | 2/8 (25) | |
| | CIBMTR | mediana okresu obserwacji: 6.2 mies. | 95/533 (18) ^c | |
| | | co najmniej 6 mies. okresu obserwacji | bd (66) ^c | |
| | Holtzman 2019 | niejasny | 16/45 (36) | |
| | Hsu 2019 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 12/15 (80) | |
| | Melody 2019 | niejasny | 1/6 (17) ^d | |
| | Nastoupil 2020 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 16/112 (14) | |
| | Abbasi 2020 | 1. mies. od podania AXI-CEL | 1/10 (10%) | |
| | Byrne 2019 | 30 dni od podania AXI-CEL | 2/8 (25) | |
| | Holtzman 2019 | niejasny | 5/45 (11) | |
| | PD | Hsu 2019 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 2/15 (13) |
| | | Sesques 2020 | 30. dzień od podania AXI-CEL | 5/28 (18) |
| 90. dzień od podania AXI-CEL | | | 2/25 (8) | |
| Sohlbach 2020 | | 100. dzień od podania AXI-CEL | 1/8 (13) | |
| Sworder 2019 | | mediana okresu obserwacji: 10 mies. | 14/30 (47) | |
| Nastoupil 2020 | | 30. dzień od podania AXI-CEL | 7/112 (6) | |
| SD | | Jacobson 2020 | mediana okresu obserwacji: 4 mies. | 1/73 (1) |
| | mediana okresu obserwacji: 10,4 mies. | | 0/76 (0) | |
| | Byrne 2019 | 30 dni od podania AXI-CEL | 1/8 (13) | |
| Melody 2019 | niejasny | 1/6 (17) ^c | | |

a) Najlepsza odpowiedź, wśród pacjentów ocenianych w momencie daty *cutoff* (31 października 2018 roku). Mediana okresu obserwacji 3,9 mies.

b) Najlepsza odpowiedź. Wartości estymowane % [95% CI]

c) Wartości % odczytane z wykresu z prezentacji Pasquini 2019

d) Dane z publikacji Melody 2019a obejmującej ogólną populację pacjentów leczonych AXI-CEL w jednym z 3 ośrodków w USA. W pozostałych zidentyfikowanych publikacjach do badania Melody 2019 przedstawiono dane dotyczące podgrup pacjentów z hipoalbuminemią (Melody 2019b) oraz podgrupy pacjentów przyjętych na oddział intensywnej terapii (Melody 2019c).

Tabela 67.
Trwająca odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL

| Odpowiedź na leczenie | Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | n/N (%) |
|-----------------------|----------------|---------------------------------|-------------------------|
| ORR | Nastoupil 2020 | 100. dzień od podania AXI-CEL | 23/39 (59) ^a |
| | | 90. dzień po podaniu AXI-CEL | 94/121 (78%) |
| CR | Nastoupil 2020 | 100. dzień od podania AXI-CEL | 19/39 (49) ^a |

| Odpowiedź na leczenie | Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | n/N (%) |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------|
| | Melody 2019 | niejasny | 3/6 (50%) |
| PR | Nastoupil 2020 | 100. dzień od podania AXI-CEL | 4/39 (10) ^a |

a) Odpowiedzi trwające.

Tabela 68.
Zmiana odpowiedzi PR na CR po zastosowaniu AXI-CEL w badaniu Nastoupil 2018

| Odpowiedź na leczenie | Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | n/N (%) |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|------------|
| PR-> CR | Nastoupil 2020 | 90. dzień od podania AXI-CEL | 30/93 (32) |

Tabela 69.
Odpowiedź na leczenie w podgrupie pacjentów ≥ 65 lat i < 65 lat

| Odpowiedź na leczenie | Podgrupa | Badanie | Moment pomiaru | N | N (%) | Wartość p raportowana w badaniu | | |
|-----------------------|---------------|----------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------|-----------|------|
| ORR | ≥ 65 lat | Nastoupil 2020 | 90 dzień od podania AXI-CEL | 82 | 156 (82) | 0,61 | | |
| | < 65 lat | | | 190 | 69 (84) | | | |
| | ≥ 65 lat | CIBMTR | Mediana (zakres) obserwacji: 6.2 mies.(1-16) | 196 | 155 (79) | 0,07 | | |
| | < 65 lat | | | 337 | 239 (71) | | | |
| | ≥ 65 lat | | | co najmniej 6 mies. okresu obserwacji | bd | | bd (92) | 0,02 |
| | < 65 lat | | | | bd | | bd (80) | |
| CR | ≥ 65 lat | Nastoupil 2020 | 90 dzień od podania AXI-CEL | 82 | 58 (71) | $< 0,01$ | | |
| | < 65 lat | | | 190 | 97 (51) | | | |
| | ≥ 65 lat | CIBMTR | Mediana (zakres) obserwacji: 6.2 mies.(1-16) | 196 | 120 (61)** | bd | | |
| | < 65 lat | | | 337 | 175 (52)** | | | |
| | ≥ 65 lat | | | co najmniej 6 mies. okresu obserwacji | bd | | bd (19)** | bd |
| | < 65 lat | | | | bd | | (18)** | |
| PR | ≥ 65 lat | CIBMTR | Mediana (zakres) obserwacji: 6.2 mies.(1-16) | 196 | 35 (18)** | bd | | |
| | < 65 lat | | | 337 | 64 (19)** | | | |
| | ≥ 65 lat | | | co najmniej 6 mies. okresu obserwacji | bd | | bd (73) | bd |
| | < 65 lat | | | | bd | | bd (62) | |

*Dane z publikacji Sano 2019, raportujących dane dla podgrupy pacjentów < 65 lat i ≥ 65 lat (mediana okresu obserwacji 5,9 mies.)

**Wartości % odczytane z wykresu z prezentacji Pasquini 2019

Tabela 70.
Odpowiedź całkowita utrzymująca się w 3. miesiącu u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu Nastoupil 2020 – analiza w podgrupach

| | Podgrupa | Moment pomiaru/Okres obserwacji | N (%)* | Wartość p raportowana w badaniu |
|-------------------|---------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|
| Wiek | < 60 lat | 3. mies. od podania AXI-CEL | 37 (51) | 0,11 |
| | ≥ 60 lat | | 52 (64) | |
| Histologia | DLBCL | | 59 (58) | 0,41 |

| Podgrupa | Moment pomiaru/Okres obserwacji | N (%)* | Wartość p raportowana w badaniu |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| | PMBCL | 3. mies. od podania AXI-CEL | 4 (40) |
| | TFL | 3. mies. od podania AXI-CEL | 26 (63) |
| ECOG | 0-1 | 3. mies. od podania AXI-CEL | 82 (62) |
| | ≥2 | 3. mies. od podania AXI-CEL | 7 (35) |
| Historia leczenia/status oporności na leczenie | Nawrotowa choroba | 3. mies. od podania AXI-CEL | 27 (79) |
| | Pierwotnie oporna choroba/oporna choroba | 3. mies. od podania AXI-CEL | 24 (47)/38 (56) |
| Spełnienie kryteriów włączenia do badania ZUMA-1 | Tak | 3. mies. od podania AXI-CEL | 62 (65) |
| | Nie | 3. mies. od podania AXI-CEL | 27 (47) |

*Ogółem 153 pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi w 3 mies.

5.1.4. Bezpieczeństwo terapii

W badaniach efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL zespół uwalniania cytokin (CRS) raportowano u 60–98% pacjentów, a zdarzenia neurologiczne u 30–100% pacjentów (Tabela 71). Większość z raportowanych zdarzeń miała łagodny charakter.

Tabela 71.
Analiza bezpieczeństwa u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD

| AE | Badanie | n/N (%) | | |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------|
| CRS | Jacobson 2020 | 71/76 (93) | | |
| | Nastoupil 2020 | 251/275 (91) | | |
| | ogółem | Abbasi 2020 | 6/10 (60) ^a | |
| | | Hsu 2019 | 10/15 (67) | |
| | | Melody 2019 | 5/6 (83) | |
| | | Sesques 2020 | 26/28 (93) | |
| | | Strati 2019 | 93/95 (98) | |
| | | 0-2. st. | Longue 2019 | 38/41(93)* |
| | | stopnia 1. | Faramand 2019 | 9/20 (45) |
| | Melody 2019 | | 1/6 (17) | |
| | Nastoupil 2020 | | 94/275 (34) | |
| | stopnia 2. | Faramand 2019 | 8/20 (40) | |
| | | Melody 2019 | 4/6 (67) | |
| | | Nastoupil 2020 | 138/275 (50) | |
| | | Sohlbach 2020 | 3/8 (38) | |
| ≥2. stopnia | Abbasi 2020 | 2/10 (20) | | |
| | Sohlbach 2020 | 0/8 (0) | | |

| AE | Badanie | n/N (%) | |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Zdarzenia neurologiczne | stopnia 3. | Faramand 2019 | 1/20 (5) |
| | | Nastoupil 2018 | 12/275 (4) |
| | ≥3. stopnia | Jacobson 2020 | 12/76 (16) |
| | | Nastoupil 2018 | 19/275 (7) |
| | | Hashmi 2019 | 7/78 (9) |
| | | Longue 2019 | 3/41 (7)* |
| | | Riedell 2019 | bd (13) |
| | | Sesques 2020 | 2/28 (7) |
| | | >3. stopnia | Strati 2019 |
| | 4. stopnia | Jacobson 2020 | 3/76 (4) |
| | | Faramand 2019 | 0/20 (0) |
| | Ogółem | Jacobson 2020 | 55/76 (72) |
| | | Nastoupil 2018 | 189/275 (69) |
| | | CIBMTR | 311/533 (58) |
| | | Gajra 2019 | 111/360 (31) |
| | | Melody 2019 | 4/6 (67) |
| | | Pennisi 2020 | 31/36 (86) |
| Sequeira 2018 | | 6/6 (100) | |
| Sohlbach 2020 | | 2/8 (30) | |
| Strati 2019 | | 65/95 (68) | |
| Melody 2019 | | 1/6 (17) | |
| 1. stopnia | Nastoupil 2018 | 49/275 (18) | |
| | 2. stopnia | Nastoupil 2018 | 55/275 (20) |
| 3. stopnia | Jacobson 2020 | 18/76 (24) | |
| | Melody 2019 | 1/6 (17) | |
| | Nastoupil 2018 | 55/275 (20) | |
| ≥3. stopnia | Strati 2019 | 46/95 (48) | |
| | Jacobson 2020 | 27/76 (36) | |
| | Nastoupil 2018 | 85/275 (31) | |
| | Hashmi 2019 | 20/78 (26) | |
| | Pennisi 2020 | 5/36 (14) ^a | |
| 4. stopnia | Riedell 2019 | bd (41) | |
| | Jacobson 2020 | 8/76 (11) | |
| | Melody 2019 | 2/6 (33) | |
| ICANS | Nastoupil 2018 | 18/275 (7) | |
| | Ogółem | Abbasi 2020 | 5/10 (50) ^a |
| | | CIBMTR | 221/533 (41) |

| AE | | Badanie | n/N (%) |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------------------|
| | | Holtzman 2019 | 25/45 (56) |
| | | Hsu 2019 | 5/15 (33%) |
| | | Pennisi 2020 | 20/36 (55) ^a |
| | | Sesques 2020 | 9/28 (32) |
| | 1-2. st. | Holtzman 2019 | 7/45 (16) |
| | | Abbasi 2020 | 3/10 (30) ^a |
| | ≥3. stopnia | Pennisi 2020 | 12/36 (33) ^a |
| | | Sesques 2020 | 3/28 (11) |
| | 3-4. st. | Holtzman 2019 | 18/45 (40) |
| Ostre uszkodzenie nerek | | Gupta 2020 | 14/69 (20) |
| | 0-2 | Longue 2019 | 29/41 (71)* |
| Encefalopatia | 1-2. st | Faramand 2019 | 11/20 (55) |
| | ≥3. stopnia | Longue 2019 | 12/41 (29)* |
| | ogółem | Abbasi 2020 | 10/10 (100) |
| | | Sesques 2020 | 22/28 (78) |
| Neutropenia | ≥3. stopnia | Sesques 2020 | 22/28 (78) |
| | 3-4. st. | Hsu 2019 | 12/15 (80) |
| | | Logue 2019 | 17/45 (38) |
| | 4. stopnia | Kubusek 2019 | 35/38 (92) ^b |
| | ogółem | Abbasi 2020 | 7/10 (70) |
| | | Sesques 2020 | 27/28 (96) |
| Trombocytopenia | 3. stopnia | Hsu 2019 | 9/15 (60) |
| | ≥3. stopnia | Sesques 2020 | 19/28 (68) |
| | 3-4. stopnia | Longue 2019 | 13/45 (29) |
| | 4. stopnia | Hsu 2019 | 6/15 (40) |
| | | Kubusek 2019 | 13/38 (34) |
| | ogółem | Sesques 2020 | 26/28 (93) |
| | 3. stopnia | Hsu 2019 | 6/15 (40) |
| Niedokrwistość | ≥3. stopnia | Kubusek 2019 | 29/38 (76) |
| | | Sesques 2020 | 6/28 (21) |
| | 3-4. stopnia | Logue 2019 | 8/45 (18) |
| | 4. stopnia | Hsu 2019 | 5/15 (33) |
| Leukopenia | 3-4. st. | Hsu 2019 | 12/15 (80) |
| Hipoalbuminemia | ogółem | Melody 2019 | 7/48 (15)** |
| Trwała cytopenia | | Nahas 2019 | 6/15 (40) |
| | | CIBMTR | 48/533 (9) |
| Gorączka neutropeniczna | | Abbasi 2020 | 8/10 (80) |

| AE | Badanie | n/N (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Gorączka | Hashmi 2019 | 71/78 (91) |
| Wysięk płucny | Ogółem | Mirza 2019 36/148 (24) |
| | Objawowy | Mirza 2019 27/148 (18) |
| Zakażenie ogółem | Ogółem | Abbasi 2020 5/10 (50) |
| | St. ≥2. | Wudhikarn 2020 29/43 (67) |
| | St. ≥3. | Wudhikarn 2020 12/43 (28) |
| Zakażenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> | Abbasi 2020 | 2/10 (20) |
| Kolejny nowotwór | CIBMTR | 11/533 (2) ^e |
| | Jacobson 2020 | 33/76 (43) |
| | Nastoupil 2018 | 97 ^c /275 (35) |
| | CIBMTR | 150/533 (28) |
| | Abbasi 2020 | 2/10 (20) |
| | Hsu 2019 | 1/15 (7) |
| | Melody 2019 | 1/6 (17) |
| | Mian 2019 | 8/27 (30) |
| | Riedell 2019 | 12/163 (7%) |
| | Nahas 2019 | 1/15 (7) |
| Zgon z powodu progresji choroby | Jacobson 2020 | 26/76 (34) |
| | Melody 2019 | 1/6 (17) |
| Zgon z powodu AE | Jacobson 2020 | 7 ^d /76 (9) |
| | Nastoupil 2018 | 2/275 (<1) |
| | Faramand 2019 | 2/20 (10) |
| | Riedell 2019 | 12/163 (7%) |
| | Nahas 2019 | 1/15 (7) |
| Zgon związany z leczeniem | Nastoupil 2018 | 2/275 (<1) |
| | CIBMTR | 12/533 (2) ^f |

ICANS – zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*)

*Dane z publikacji Kotani 2019.

**Dane z publikacji Melody 2019b.

a) Ocena wg kryteriów ASTCT

b) Podano także informacje, że u 29% wystąpił nawrót neutropenii po jej wyleczeniu.

c) Wystąpiło 97 zgonów; 84 związanych z chorobą, 12 niezwiązanych z nawrotem choroby w tym: 8 zgonów z powodu zakażeń, 2 zgony z powodu AE związanych z AXI-CEL (1 zgon z powodu HLH, 1 zgon z powodu obrzęku mózgu). Dodatkowo odnotowano 1 zgon z powodu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD; ang. Graft versus host disease) po przeszczepie alloSCT.

d) 2 zgony z powodu CRS lub zdarzeń neurologicznych, 3 zgon z powodu zakażenia, 2 zgony z powodu kardiomiopatii.

e) W tym 4 przypadki nowotworu mielodysplastycznego, 3 przypadki raka płaskonabłonkowego oraz po 1 przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej, nowotworu przewodu pokarmowego, rak oraz rakowiaka płuca,

f) W tym 5 zgonów z powodu zdarzeń neurologicznych, 4 z powodu CRS i 3 z powodu krwotoku.

5.2. Efektywność rzeczywista TIS

5.2.1. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych TIS wyniosła 7,4 mies. (Tabela 72).

Tabela 72.
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych TIS w badaniu Sesques 2020

| Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | N | Mediana [95% CI] ^a |
|--------------|--------------------------------------|----|-------------------------------|
| Sesques 2020 | mediana okresu obserwacji: 5,7 mies. | 33 | 7,4 [4,8; 12,6] |

5.2.2. Przeżycie wolne od progresji

Mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych TIS wyniosła 3,0 mies., natomiast estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby pacjentów leczonych TIS po 3 miesiącach obserwacji wynosiło 52% (Tabela 73, Tabela 73).

Tabela 73.
Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych TIS w badaniu Sesques 2020

| Badanie | Okres obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|--------------|--------------------------------------|----|------------------|
| Sesques 2020 | mediana okresu obserwacji: 5,7 mies. | 33 | 3,0 [2,1; 8,8] |

Tabela 74.
Estymowane odsetki przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych TIS w Svoboda 2019

| Badanie | Moment pomiaru | % pacjentów [95% CI] |
|--------------|----------------|----------------------|
| Svoboda 2019 | 3 mies. | 52% [30; 70] |

5.2.3. Odpowiedź na leczenie

Uzyskane wyniki badań RWD wskazują, że po infuzji TIS od 46% do 60% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie (w zależności od czasu pomiaru; Tabela 75).

Tabela 75.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniach RWD

| Odpowiedź na leczenie | Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | n/N (%) |
|-----------------------|--------------|--------------------------------------|------------|
| ORR | CIBMTR | Mediana okresu obserwacji: 3 mies. | 21/37 (58) |
| | | Mediana okresu obserwacji: 5,8 mies. | 28/47 (60) |
| | Riedell 2019 | 30. dzień od podania TIS | 19/32 (59) |
| | | 90. dzień od podania TIS | 15/32 (48) |
| | Sesques 2020 | 30. dzień od podania TIS | 19/31 (61) |

| Odpowiedź na leczenie | Badanie | Moment pomiaru/Okres obserwacji | n/N (%) | |
|-----------------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------|-----------|
| CR | Svoboda 2019 | 90. dzień od podania TIS | 13/31 (42) | |
| | | 3 miesiące od podania TIS | 11/24 (46) | |
| | CIBMTR | Mediana okresu obserwacji: 3 mies. | 15/37 (40) | |
| | | Mediana okresu obserwacji: 5,8 mies. | 18/47 (38) | |
| | Riedell 2019 | 30. dzień od podania TIS | 14/32 (44) | |
| | | 90. dzień od podania TIS | 12/32 (39) | |
| | Sesques 2020 | 30. dzień od podania TIS | 15/31 (48) | |
| | | 90. dzień od podania TIS | 12/31 (39) | |
| | PR | Sesques 2020 | 30. dzień od podania TIS | 4/31 (13) |
| | | | 90. dzień od podania TIS | 1/31 (3) |

5.2.4. Bezpieczeństwo terapii

W badaniach efektywności rzeczywistej dla TIS zespół uwalniania cytokin (CRS) raportowano u 29%–79% pacjentów, a zdarzenia neurologiczne u 7–24% pacjentów (Tabela 76).

Tabela 76.
Analiza bezpieczeństwa u pacjentów leczonych TIS w badaniach RWD

| AE | Badanie | n/N (%) | | |
|-------------------------|-------------------------|--------------|------------------------|-----------------------|
| CRS | ogółem | Pennisi 2020 | 7/13 (54) ^a | |
| | | Sesques 2020 | 26/33 (79) | |
| | | Svoboda 2019 | 8/28 (29) | |
| | ≥3. stopnia | CIBMTR | 2/47 (5) ^b | |
| | | Riedel 2019 | bd ^c (1) | |
| | | Sesques 2020 | 3/33 (9) | |
| | Zdarzenia neurologiczne | Svoboda 2019 | 0/28 (0) | |
| | | ogółem | Gajra 2019 | 9/37 (24) |
| | | | Svoboda 2019 | 2/28 (7) ^d |
| | ICANS | ≥3. stopnia | Riedell 2019 | bd ^c (3) |
| ogółem | | Pennisi 2020 | 2/13 (15) ^a | |
| | | Sesques 2020 | 8/33 (24) | |
| | | CIBMTR | 2/47 (5) | |
| ≥3. stopnia | | Pennisi 2020 | 0/13 (0) ^a | |
| | | Sesques 2020 | 3/33 (9) | |
| Ostre uszkodzenie nerek | Gupta 2020 | 1/9 (11%) | | |

| AE | | Badanie | n/N (%) |
|---------------------------------|-------------|----------------|------------|
| Neutropenia | ogółem | Sesques 2020 | 16/31 (52) |
| | ≥3. stopnia | Sesques 2020 | 11/31 (35) |
| | | Svoboda 2019 | 3/28 (11) |
| Niedokrwistość | ogółem | Sesques 2020 | 25/31 (80) |
| | ≥3. stopnia | Sesques 2020 | 2/31 (6) |
| | | | |
| Trombocytopenia | ogółem | Sesques 2020 | 25/31 (80) |
| | ≥3. stopnia | Sesques 2020 | 9/31 (29) |
| | | Svoboda 2019 | 3/28 (11) |
| Zakażenia | ogółem | Wudhikarn 2020 | 6/17 (35) |
| | ≥3. stopnia | Wudhikarn 2020 | 5/17 (29) |
| | | | |
| Zgon ogółem | | CIBMTR | 14/47 (30) |
| | | Riedell 2019 | 4/79 (5%) |
| Zgon z powodu progresji choroby | | CIBMTR | 14/47 (30) |
| Zgon związany z leczeniem | | CIBMTR | 0/47 (0) |
| | | Svoboda 2019 | 0/28 (0) |

ICANS – zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)

a) Ocena wg kryteriów ASTCT

b) Dane pochodzą z publikacji Jagłowski 2019.

c) W publikacji podano informację, że analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród 213 pacjentów. Nie podano jednak jaka była liczebność pacjentów stosujących poszczególne terapie CAR-T, stąd w powyższej tabeli przedstawiono tylko odsetki.

d) W tym, przejściowe zdarzenie neurologiczne wystąpiło u 1 (4%) pacjentów

6. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny dotyczący bezpieczeństwa stosowania terapii CAR-T, w tym porównania AXI-CEL z TIS w populacji pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, w tym DLBCL. Ocena według skali AMSTAR2 przeglądu wskazuje na jego krytycznie niską jakość. Charakterystykę i wnioski odnalezionej przeglądu zaprezentowano poniżej (Tabela 77).

Tabela 77.
Charakterystyka PS Cai 2020 [30]

| Kryterium | Opis |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cel | Określenie częstości występowania, spektrum, czasu występowania i cech klinicznych śmiertelnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią CAR-T (w tym porównanie terapii AXI-CEL z TIS) |
| Źródła informacji med. (data przeszukania / rodzaj analizy) | PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trial (przeszukanie przeprowadzone 30 lipca 2019 roku, włączano badania opublikowane od 2013 roku) Przegląd systematyczny i metaanaliza |
| Porównywane interwencje | AXI-CEL vs TIS |
| Liczba badań (liczba pacjentów) | 19 (w tym 10 obejmujących populację DLBCL, brak danych o liczbie włączonych pacjentów) |
| Wnioski | Różnice w częstość wszystkich rodzajów raportowanych śmiertelnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy AXI-CEL i TIS nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$) |
| Ocena w skali AMSTAR2 | Krytycznie niska jakość (>krytyczna wada oraz niekrytyczne wady) |

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania AXI-CEL i TIS opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Aksykabtagen cyloleucel

Na stronach URPL, FDA oraz MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla AXI-CEL. Na stronie EMA odnaleziono komunikat z dnia 10 września 2018 roku dotyczący zarządzania ryzykiem związanym z terapią AXI-CEL [101]. Zgodnie z treścią komunikatu zidentyfikowano ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- ciężkich neurologicznych zdarzeń niepożądanych, w tym obrzęku mózgu,
- zespołu uwalniania cytokin,
- cytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej,
- infekcji,
- hipogammaglobulinemii [101].

Ponadto wskazano na potencjalne ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: wtórnego nowotworu, immunogenności, retrowirusów zdolnych do replikacji (RCR, ang. *replication-competent retrovirus*), zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumor lysis syndrome*), pogłębienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, ang. *graft-versus-host disease*), przenoszenia czynników zakaźnych poprzez produkt, zmniejszenia żywotności produktu spowodowanego niewłaściwym przygotowaniem wlewu. W komunikacie poinformowano ponadto o brakujących informacjach dla AXI-CEL w zakresie stosowania leku wśród kobiet w ciąży i karmiących piersią, w populacji pacjentów rasy innej niż kaukaska, jak również nowego wystąpienia lub zaostrzenia zaburzeń autoimmunologicznych, jak również długoterminowego bezpieczeństwa terapii [101].

Wszystkie informacje z komunikatu bezpieczeństwa EMA znalazły odzwierciedlenie w ulotce/charakterystyce AXI-CEL ze stycznia 2019 roku [102].

Tisagenlecleucel

Na stronach URPL, FDA oraz MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla TIS. Na stronie EMA odnaleziono komunikat z dnia 19 września 2018 roku dotyczący zarządzania ryzykiem. W

komunikacie zawarto informację o zidentyfikowanym ryzyku wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:

- zespół uwalniania cytokin,
- zakażenia,
- ciężkie zdarzenia neurologiczne,
- zespół rozpadu guza,
- infekcje,
- długotrwałe wyczerpnienie komórek B/agammaglobulinemia
- cytopenie występujące ponad 28 dni.

Ponadto w dokumencie zwrócono uwagę na potencjalne ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: obrzęku mózgu, występowania lentowirusów zdolnych do replikacji, występowania wtórnego nowotworu, występowania nowych lub zaostrzeń zaburzenia autoimmunologicznego, zaburzeń hematologicznych w tym (niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego), immunogenności, pogłębienia GvHD, przenoszenia czynników zakaźnych poprzez produkt, zmniejszenia żywotności produktu spowodowanego niewłaściwym przygotowaniem wlewu. W komunikacie poinformowano ponadto o brakujących informacjach dla TIS w zakresie stosowania leku wśród kobiet w ciąży i karmiących piersią, w populacji pacjentów z HBV/HCV/HIV, w populacji pacjentów z aktywnym zajęciem układu nerwowego przez nowotwór złośliwy, jak również długoterminowego bezpieczeństwa oraz informacji o immunogenności TIS [103].

Informacje z komunikatu bezpieczeństwa EMA są zawarte w ulotce/charakterystyce TIS z września 2018 roku [104].

Dane EMA – EMA (ADDREPORTS)

Dodatkowo w tabeli poniżej (Tabela 78) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- dla AXI-CEL (od 2018 roku do października 2020 roku) zgłoszono 1242 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- dla TIS (od 2018 roku do października 2020 roku) zgłoszono 564 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynikających z jego zastosowania [105].

Tabela 78.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2020) [105]

| Zdarzenia niepożądane | AXI-CEL | TIS |
|-------------------------------------|---------|-----|
| Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych | 1242 | 564 |

Dane WHO – raporty WHO / Vigibase

Dodatkowo w tabeli poniżej (Tabela 79) zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia na rynek:

- dla AXI-CEL (od 2018 roku) zgłoszono 1728 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia układu immunologicznego” oraz „zaburzenia układu nerwowego”.
- dla TIS (od 2015 roku) zgłoszono 1332 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” i „zaburzenia układu immunologicznego” [106].

Tabela 79.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu AXI-CEL raportowanych przez WHO (październik 2020) [106]

| Zdarzenia niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu | |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------|
| | AXI-CEL | TIS |
| Data pierwszego zgłoszenia [rok] | 2018 | 2015 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 299 | 326 |
| Zaburzenia serca | 176 | 119 |
| Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne | 3 | 5 |
| Zaburzenia słuchu i błędnika | 7 | 7 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 13 | 7 |
| Zaburzenia wzroku/oka | 22 | 38 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 141 | 137 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 568 | 659 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 24 | 41 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 1072 | 726 |
| Infekcje i infestacje | 254 | 308 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 51 | 49 |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | 180 | 518 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 69 | 100 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 51 | 58 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 157 | 411 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 974 | 387 |

| Zdarzenia niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu | |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----|
| | AXI-CEL | TIS |
| Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe | bd | bd |
| Problemy z produktem | 6 | 47 |
| Zaburzenia psychiczne | 190 | 114 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 71 | 74 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 3 | 5 |
| Zaburzenia układu oddechowego | 160 | 200 |
| Zburzenia skóry i tkanki podskórnej | 36 | 48 |
| Okoliczności społeczne | 7 | bd |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 25 | 4 |
| Zaburzenia naczyniowe | 192 | 236 |

8. Wnioski

AXI-CEL jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów ze szczególnie źle rokującym, nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL) lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL).

W ramach badania klinicznego II fazy (ZUMA-1) mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI-CEL w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 39,1 mies.) wyniosła 25,8 miesiąca, estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 12 miesiącach wynosiło 59%, natomiast po 24 miesiącach i 36 miesiącach odpowiednio 51% i 47%. Wysokie były również odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie – 83% w ocenie badacza oraz 74% w ocenie niezależnej komisji. Jednocześnie u większości pacjentów stwierdzono odpowiedź całkowitą (58% i 54% pacjentów), cechującą się lepszym rokowaniem odnośnie do przeżycia. Wyniki uzyskane w warunkach kontrolowanych potwierdzono również w rzeczywistej praktyce klinicznej, gdzie odpowiedź na leczenie uzyskano u 52–84% chorych.

W grupie leczonej AXI-CEL u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 58% chorych. Najczęściej obserwowano cytopenie, dolegliwości neurologiczne oraz zespół uwalniania cytokin (CRS). Niemniej jednak należy podkreślić że większość CRS zaklasyfikowano jako niższego stopnia (≤ 2), a charakterystyka produktu leczniczego Yescarta uwzględnia informacje o możliwości wystąpienia i zawiera opis postępowania w przypadku pojawienia się CRS.

Przedstawione w niniejszym dokumencie wyniki analizy ad-hoc badania ZUMA-1 wskazują na wysoką globalną ocenę jakości życia pacjentów w skali EQ-5D-5L otrzymujących AXI-CEL.

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z terapią TIS w grupie stosującej AXI-CEL stwierdzono wyższe odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 68%–74% vs 50%–54% oraz od 47%–54% vs 40%–43%). Jak zaznaczono powyżej mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI CEL w najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym 39,1 miesiąca wyniosła 25,8 miesięcy, podczas gdy przy krótszej medianie okresu obserwacji w grupie TIS tj. 19,3 miesiąca uzyskano medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 11,1 miesięcy, a w najdłuższej medianie okresu obserwacji równej 49 mies (badanie Schuster 2017) mediana przeżycia wyniosła 22,2 miesiące. Ponadto mediana czasu wolnego od progresji była 2-krotnie dłuższa w grupie AXI-CEL w porównaniu z TIS (badanie JULIET). W grupie AXI-CEL częściej w porównaniu z grupą TIS obserwowane były przypadki CRS niezależnie od stopnia. Jednak analiza wykazała, że w grupie leczonej AXI-CEL w porównaniu z grupą TIS rzadziej występowały CRS stopnia 3. i 4.

Wnioski płynące z powyższego porównania pośredniego bez dostosowania zostały potwierdzone w przeprowadzonym przez Oluwole 2020 [6, 7] porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą MAIC. Terapia AXI-CEL cechuje się wyższą skutecznością niż TIS. Po dostosowaniu różnic między charakterystykami badań ZUMA-1 i JULIET wykazano znamiennej statystycznie przewagę AXI-CEL nad TIS odnośnie do przeżycia całkowitego, ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Stosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o ponad połowę. Wykazano także, że w trakcie terapii AXI-CEL częściej dochodzi do występowania CRS stopnia 1–2. Natomiast w przypadku CRS stopnia ≥ 3 , jak również zdarzeń neurologicznych (stopnia 1–2. i stopnia ≥ 3 , wykazane różnice pomiędzy AXI-CEL i TIS nie były znamienne statystycznie.

W porównaniu pośrednim bez dostawiania obserwowano zdecydowanie lepsze wskaźniki skuteczności AXI-CEL niż SoC, której skuteczność była bardzo niska, a rokowanie pacjentów niekorzystne. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był prawie 3-krotnie wyższy w grupie leczonej AXI-CEL w porównaniu z grupą SoC, co przekładało się na zdecydowaną różnicę w przeżyciu całkowitym, którego mediana dla AXI-CEL wyniosła 25,8 miesięcy, a dla SoC wynosiła 6,3 mies. Co istotne po standaryzacji uwzględniającej wyjściową charakterystykę pacjentów w badaniach ZUMA-1 i SCHOLAR mediana dla SoC wyniosła zaledwie 4,1 miesiąca. AE ≥ 3 . stopnia występowały u prawie każdego pacjenta leczonego AXI-CEL (98%), podczas gdy wśród leczonych SoC tego typu zdarzenia wystąpiły u 54% pacjentów².

² Dane dostępne były w jednym z czterech składowych badania SCHOLAR-1 (LY. 12).

9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Dowody na skuteczność kliniczną AXI-CEL pochodzą z badań bez randomizacji, ze wszystkimi tego konsekwencjami.
2. Brak porównania bezpośredniego z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania. Aczkolwiek w analizie przedstawiono pracę Oluwole 2020 [6, 7], w ramach której przedstawiono wyniki porównania pośredniego AXI-CEL i TIS przeprowadzonego metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Metoda MAIC została zastosowana w celu skorygowania różnic w charakterystyce pacjentów z badania ZUMA-1 dla AXI-CEL i badania JULIET dla TIS.
3. Dowody na efektywność rzeczywistą AXI-CEL i TIS są głównie opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, a nie publikacji pełnotekstowych.

10. Dyskusja

DLBCL, w tym podtypy HGBCL, TFL oraz PMBCL to nowotworowy złośliwe spowodowane rozrostem dojrzałych obwodowych limfocytów B. Choroby te należą do chłoniaków nie-Hodgkina o agresywnym przebiegu, w przypadku których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy od momentu diagnozy. Standardowo po zdiagnozowaniu DLBCL pacjent otrzymuje w ramach leczenia 1. linii schemat immunochemioterapii R-CHOP. Jednak nawet u 40% pacjentów będzie to niewystarczające i może się wiązać z koniecznością zastosowania kolejnej linii leczenia i przeprowadzenie ASCT. Niestety, nawet te opcje nie u wszystkich pacjentów są skuteczne, a pojawienie się oporności lub nawrotu choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego znacznie pogarsza rokowanie pacjentów. Szacuje się, że w takim przypadku odsetki 2-letnich przeżyć nie przekraczają 20% [107, 108]. Aktualnie nie ma też w Polsce dostępu do skutecznego leczenia choroby opornej lub nawrotowej. Trudności powoduje nawet określenie aktualnego standardu postępowania z pacjentami – wytyczne praktyki klinicznej wskazują na wiele różnych schematów chemioterapii, spośród których część jest refundowana w Polsce, w tym m.in. schematy chemioterapii zawierające gemcytabinę, cyklofosfamid czy doksorubicynę. Cechują się one jednak ograniczoną skutecznością i zapewne nie zaspokajają potrzeb pacjentów. Pozwalają na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 14–26% chorych, która jednak stosunkowo szybko jest tracona, a w konsekwencji prowadzi do szybkiego zgonu (mediana przeżycia nie przekracza 1 roku) [70].

Niedawno na terenie Unii Europejskiej (23 sierpnia 2018 roku) u chorych z DLBCL począwszy od 3. linii leczenia dopuszczono do stosowania terapię stanowiącą rodzaj immunoterapii nowotworów pod nazwą AXI-CEL (aksykabtagen cyloleucel, produkt leczniczy YESCARTA®). Produkt AXI-CEL przygotowywany specjalnie dla każdego pacjenta stanowi szansę na poprawę rokowania, o czym świadczą wysokie, dotychczas nieobserwowane odsetki odpowiedzi ogółem na leczenie, wynoszące 74%, w tym aż 54% dla całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Komparatorem dla AXI-CEL w ramach niniejszej analizy jest druga zarejestrowana na terenie UE terapia CAR-T tj. TIS (tisagenlecleucel, produkt leczniczy Kymriah®), której wskazanie rejestracyjne obejmuje DLBCL (brak natomiast wskazania rejestracyjnego w PMBCL). Drugim komparatorem były aktualnie dostępne w Polsce opcje terapii ratunkowej DLBCL. Są to leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (kat. C). Jednak nie wskazuje się na wiodące czy preferowane schematy chemioterapii, zatem cały ich przekrój stanowi grupę obejmującą terapię standardową – SoC (ang. *standard of care*).

Jedną z opcji leczenia chłoniaków jest przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych (alloSCT). Nie stanowi on jednak komparatora dla AXI-CEL, ponieważ ze względu na bardzo restrykcyjne kryteria kwalifikacji (dobry stan sprawności, wiek poniżej 65 roku życia) oraz konieczność odnalezienia odpowiedniego dawcy jest opcją stosowaną rzadko. Warto jednak podkreślić, że w przeciwieństwie do alloSCT, leczenie AXI-CEL nie ma ograniczenia wiekowego, a jego skuteczność jest wysoka zarówno wśród młodszych jak i starszych pacjentów. W badaniu ZUMA-1 prawie 25% chorych miało 65 lat lub

więcej, a przeprowadzona analiza w podgrupach wykazała, że na leczenie odpowiedziało aż 92% osób w tej grupie wiekowej.

Poszukiwanie badań dla AXI-CEL oparto o własny, systematyczny przegląd baz informacji medycznej, w ramach którego zidentyfikowano 2 badania kliniczne dla ocenianej interwencji AXI-CEL, w tym 1 badanie kliniczne II fazy (ZUMA-1) i 25 badań efektywności rzeczywistej. Własne przeszukanie zostało także przeprowadzone w celu identyfikacji badań dla komparatora TIS. Wynikiem tego przeszukania było odnalezienie 2 badań klinicznych, w tym 1 badania jednoramiennego II fazy (JULIET), którego wyniki zestawiono w ramach porównania jakościowego z wynikami badania ZUMA-1. W ramach przeszukania dla komparatora TIS odnaleziono również 8 badań dotyczących jego efektywności rzeczywistej.

Dla komparatora SoC podstawą było przeszukanie systematyczne (SLR, ang. *systematic literature review*) opisane w materiałach opublikowanych przez brytyjską agencję HTA (NICE) w związku z procesem wydawania rekomendacji finansowej dla AXI-CEL – warto dodać, że wynikiem przeprowadzonej oceny była pozytywna rekomendacja dla tej terapii. Podmiot składający komplet dokumentów do NICE (firma Kite i Gilead) przeprowadził systematyczny przegląd literatury dla chemioterapii i immunochemioterapii stosowanej w DLBCL. Wynikiem tego procesu była identyfikacja badań o wysokiej heterogeniczności, dla których praktycznie niemożliwe byłoby wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Co więcej, różnice pomiędzy populacjami tych badań a populacją z badania ZUMA-1 dla AXI-CEL także były znaczne – większość odnalezionych badań obejmowała chorych po niepowodzeniu leczenia 1. linii, podczas gdy chorzy z badania dla AXI-CEL stanowili populację o dłuższej historii leczenia. Wnioskiem z przeprowadzonego SLR było uznanie, że przeprowadzenie jakichkolwiek porównań dla AXI-CEL i SoC w oparciu o te badania byłoby niezwykle trudne, a jego wiarygodność niska. Wskazano natomiast, że znacznie bardziej odpowiednim podejściem będzie porównanie z historyczną grupą kontrolną dostępną w ramach badania SCHOLAR-1, które stanowi retrospektywną analizę indywidualnych danych 636 pacjentów biorących udział w 2 badaniach obserwacyjnych (MDACC i IA/MC) i w 2 badaniach klinicznych z randomizacją (LY.12 i CORAL). Przyjęte podejście zostało zaakceptowane przez NICE. W ramach niniejszej analizy klinicznej zastosowano analogiczne rozwiązanie, porównując AXI-CEL z SoC w oparciu o badanie SCHOLAR-1. Dodać trzeba, że przeprowadzone aktualizacje przeszukań dla SoC wskazują na wnioski spójne z wnioskami z procesu oceny terapii przez NICE – odnalezione badania dotyczą małych populacji, najczęściej leczonych w ramach 2. linii leczenia.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że AXI-CEL jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Podkreślenia wymaga fakt, że badanie ZUMA-1 jest w toku, najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji jest długa (39,1 mies.) i dla tego okresu mediana przeżycia całkowitego wyniosła 25,8 miesięcy, a połowa pacjentów leczonych AXI-CEL pozostawała przy życiu po 2 latach od włączenia do badania. Są to wyniki dotychczas nieobserwowane w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL. W przypadku wyników badania z zastosowaniem drugiej obecnie

zarejestrowanej terapii CAR-T tj. terapii TIS, pacjenci w krótszym okresie obserwacji (mediana 19,3 mies.) uzyskali medianę przeżycia równą 11,1 miesiący., natomiast w okresie około 13 miesięcy (a więc dwukrotnie krótszym niż w przypadku AXI-CEL) przy życiu pozostawało 52% pacjentów. Różnice na korzyść AXI-CEL w porównaniu z TIS zaobserwowano także w przypadku większego odsetka uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie (74% vs 54%) oraz w przypadku przeżycia wolnego od progresji (5,9 mies. vs 2,9 mies.).

Powyższe wyniki porównania jakościowego AXI-CEL z TIS są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC, które przedstawiono w publikacji Oluwale 2020 [6, 7]. W analizie dostosowującej różnicę między badaniami wykazano istotną statystycznie przewagę AXI-CEL nad TIS odnośnie przeżycia całkowitego (od momentu leukaferozy HR = 0,61 [0,52; 0,73], HR = 0,51 [0,31; 0,83] a także ogólnej i całkowitej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,61 [1,29; 2,01] i RR = 1,62 [1,16; 2,27]).

Wysokiej skuteczności AXI-CEL dowodzi przeprowadzone porównanie jakościowe z SoC. Mediana przeżycia całkowitego chorych leczonych SoC wynosiła 6,3 mies. (SCHOLAR-1). Porównanie jakościowe cechuje się licznymi ograniczeniami metodycznymi, tym niemniej biorąc pod uwagę wielkość różnicy pomiędzy AXI-CEL a SoC można uznać, że wnioskowanie o wyższej skuteczności AXI-CEL, choć obarczone niepewnością, jest w pełni uprawnione w świetle dostępnych dowodów.

Obserwowane różnice w przeżyciu całkowitym pomiędzy AXI-CEL a SoC mają swoje odzwierciedlenie w odsetku pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. AXI-CEL w porównaniu z SoC pozwalał uzyskać ogólną odpowiedź na leczenie około 3-krotnie częściej (74% vs 26%), natomiast odpowiedź całkowitą, czyli tą związaną z lepszym rokowaniem, prawie 8-krotnie częściej (54% vs 7%).

Wyniki analizy w podgrupach świadczą, że skuteczność terapii mierzona odsetkiem odpowiedzi na leczenie utrzymywała się na wysokim poziomie (tj. od 71 do 92%) we wszystkich analizowanych subpopulacjach, w tym m.in. status oporności na leczenie, stadium choroby, ocena uzyskana w ramach Międzynarodowego Indeksu Progностycznego, obecność lub brak ekspresji CD19 czy obecność choroby pozawęzłowej i duża masa guza.

Działanie AXI-CEL oceniono już także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ogólnej na leczenie wynosiło 48%–84%, a zatem było porównywalne z wynikiem raportowanym w badaniu ZUMA-1.

AXI-CEL jest terapią o specyficznym dla niej profilu bezpieczeństwa. W badaniu ZUMA-1 u pacjentów często występowały cytopenie i zdarzenia o podłożu neurologicznym. Najczęstszymi zdarzeniami o stopniu nasilenia wynoszącym 3 lub więcej była neutropenia, anemia i trombocytopenia. Częstym zdarzeniem niepożądanym występującym po podaniu AXI-CEL (93%) jest też zespół uwalniania cytokin (CRS), jednak w większości przypadków jest on łagodny (CRS ≥ 3 . stopnia wystąpił u 11–13% pacjentów) i ustępuje samoistnie, opracowano ponadto algorytm postępowania w przypadku jego wystąpienia.

W ramach przeprowadzonego zestawienia w niniejszej analizie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa wykazano, że AXI-CEL może przyczynić się do większej częstości występowania zespołu uwalniania cytokin ogółem w porównaniu z TIS, ale co należy podkreślić zdarzenia tego typu o wyższym stopniu ciężkości dominują u pacjentów leczonych TIS. Przedstawiony powyżej wniosek podeprzeć można wynikami uzyskanymi w pracy Oluwole 2020 [6, 7] prezentującej porównanie pośrednie AXI-CEL vs TIS metodą MAIC – w ocenie CRS \geq stopnia 3. różnice między AXI-CEL i TIS nie były istotne statystycznie.

W badaniu ZUMA-1 włączano pacjentów z DLBCL, PMBCL oraz TFL, których diagnoza opierała się na klasyfikacji WHO z 2008 roku. Ze względu na występowanie pewnych niekonsekwencji klasyfikacyjnych, w zaktualizowanym w 2016 roku dokumencie WHO wyodrębniono grupę chłoniaków z komórek B o dużym stopniu złośliwości (tzw. chłoniaki HGBCL), które charakteryzuje reanżacja genów *MYC* i *BCL2* oraz/lub rearanżacja *BCL6* (reanżacje aktywujące dwa lub trzy onkogeny; tzw. *double/triple hit lymphoma*). Co istotne, cechą chłoniaków HGBCL jest ich bardzo złe rokowanie [109]. Populacja włączona do badania ZUMA-1 objęła 6 pacjentów z HGBCL co stanowiło 6% ogólnej populacji pacjentów przyjmujących leczenie AXI-CEL. Analiza w tej podgrupie pacjentów wskazała na bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Wszyscy chorzy z HGBCL z badania ZUMA-1 uzyskali ORR (ocenianą przez badacza) niezależnie od liczby reanżacji onkogenów. Wyniki te są spójne z wynikami dla ogólnej populacji pacjentów z badania (odsetek pacjentów z ORR na poziomie ponad 80%).

Podkreślenia wymaga fakt, że terapia AXI-CEL zawsze wymaga uprzedniego podania chemioterapii limfodeplecyjnej, czyli takiej, która prowadzi do obniżenia poziomu limfocytów przed wprowadzeniem terapii CAR-T. Natomiast w przypadku TIS można odstąpić od tego rodzaju chemioterapii, jeśli liczba białych krwinek (WBC) u pacjenta wynosi $\leq 1\ 000$ komórek/ μ l w czasie 1 tygodnia poprzedzającego infuzję TIS. Chemioterapia stosowana przed AXI-CEL obejmuje podanie wyższych dawek leków niż leczenie przed podaniem TIS (5., 4. i 3. dniu przed infuzją AXI-CEL: cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² dożylnie i fludarabina w dawce 30 mg/m² dożylnie; TIS: stosowane przez 3 dni fludarabina 25 mg/m² pc. dożylnie i cyklofosfamid 250 mg/m² pc. dożylnie. Mając na względzie przewagę AXI-CEL nad TIS odnośnie do efektywności obu terapii wysoce prawdopodobnym jest fakt, że to leczenie AXI-CEL będzie swoistą terapią I rzutu, natomiast leczenie TIS będzie rozważane jako terapia drugiego wyboru – w tym też u pacjentów, którzy będą mieli przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii lub AXI-CEL.

Podsumowując, terapia AXI-CEL stanowi nową opcję terapeutyczną o nieobserwowanej dotychczas skuteczności w analizowanej populacji docelowej, która daje nadzieję na znaczną poprawę rokowania wśród pacjentów z opornym na leczenie lub wielokrotnie nawracającym DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL. Profil bezpieczeństwa AXI-CEL jest znany, a sposoby postępowania z najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są znane i opisane.

11. Bibliografia

1. (2012) 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. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
 2. (2016) Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne_hta/2016/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf.
-
4. NICE. (2018) Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Committee papers. Single technology document. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/appraisal-consultation-document-committee-papers-pdf-6661404973>.
 5. Formularz do oceny badań jednoramiennych zaproponowanych przez NICE (Appendix 4 Quality of case series form.). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3>.
 6. Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, Chan K, Keeping S, Navale L, Locke FL. (2020) Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26(9):1581–1588.
 7. Oluwole O, Jansen JP, Lin V, Chan K, Navale L, Kim J, Locke FL. (2019) Indirect treatment comparison of Axibagtagene ciloleucel (AXI-CEL) versus Tisagenlecleucel (Tisacel) in relapsed/refractory Large B cell Lymphoma (RR-LBCL). *Value in Health* 22:S522.
 8. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, i in. (2019) Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 20(1):31–42.
 9. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, i in. (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 377(26):2531–2544.
 10. Locke FL, Ghobadi A, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Jacobsen ED, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Reagan PM, Farooq U, Deol A, Bot A, Rossi JM, i in. Outcomes by prior lines of therapy (LoT) in ZUMA-1, the pivotal phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients (Pts) with refractory large B-cell lymphoma.
 11. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, Ghobadi A, Budde LE, Bot A, Rossi JM, Jiang Y, Xue AX, Elias M, Aycok J, Wiezorek J, i in. (2017) Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol. Ther.* 25(1):285–295.
 12. Lin V, Jiang Y, Chuang LH, Navale L, Cheng P. Health Utilities for Patients With Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R-LBCL) Ad Hoc Analysis From an Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Safety Management Study. *The 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: QUALITY MANAGEMENT GROUP — POSTER SESSION.*
 13. Neelapu SS, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos D, Lekakis LJ, Oluwole OO. (2019) Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with refractory large B cell lymphoma: Long-term safety and efficacy of ZUMA-1. *British Journal of Haematology* 185:26–27.
 14. Neelapu SS, Jacobson C, Oluwole O, Munoz J. (2019) Outcomes of patients (pts) <U+2265> 65 years of age in ZUMA-1, a pivotal phase 1/2 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in refractory large B-cell lymphoma (LBCL). *Journal of Clinical Oncology* 37:.
 15. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan P, Miklos D, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole O, Siddiqi T, Lin Y, Crump M, Kuruvilla J, Den Neste E vsn, Farooq U. (2019) A Comparison of Two-Year Outcomes in ZUMA-1 (Axicabtagene Ciloleucel) and SCHOLAR-1 in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma. *Blood* 134:.
 16. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan P, Miklos D, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole O, Siddiqi T, Lin Y, Crump M, Kuruvilla J, Den Neste E vsn, Farooq U. A Comparison of Two-Year Outcomes in ZUMA-1 (Axicabtagene Ciloleucel) and SCHOLAR-1 in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma. *61st Annual Meeting of the American*; 7 grudzień 2019; Orlando, FL, US. .
 17. Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole O, Munoz J, Deol A, Miklos DB, Bartlett NL, Braunschweig I, Jiang Y, Kim J, Zheng L, Rossi J. (2019) Outcomes of patients aged 65 years in ZUMA-1, a pivotal phase 1/2 study of

- axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in refractory large B cell lymphoma. *American Journal of Hematology*. 94:S19–S20.
18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan P, Miklos D, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole O, Siddiqi T, Lin Y, Crump M, Kuruvilla J, Den Neste E vsn, Farooq U. (2020) A Comparison of Two-Year Outcomes in ZUMA-1 (Axicabtagene Ciloleucel) and SCHOLAR-1 in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26:S232.
 19. Neelapu SS, Jacobson CA, Caron A, Oluwole O, Olalekan O. (2020) Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 135(23):2106–2109.
 20. Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. NCT02348216. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216> (16.1.2019).
 21. EMA. Clinical Trials Register. EudraCT 2015-005007-86. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005007-86/NL> (16.1.2019).
 22. EMA. (2018) Assessment Report. YESCARTA. EMA/481168/2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 23. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report. YESCARTA. EMA/511556/2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.
 24. FDA. BLA Clinical Review Memorandum. YESCARTA. STN: 125643. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM585388.pdf>.
 25. FDA. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) suspension for intravenous infusion. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM581226.pdf>.
 26. 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, i in. (2017) Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels. *J. Clin. Oncol.* 35(16):1803–1813.
 27. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Yang JC, Sherry RM, Feldman SA, McIntyre L, Bot A, Rossi J, Lam N, Rosenberg SA. (2017) Long-Duration Complete Remissions of Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Mol. Ther.* 25(10):2245–2253.
 28. CAR T Cell Receptor Immunotherapy for Patients With B-cell Lymphoma. NCT00924326. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00924326> (29.8.2019).
 29. ICER. (2018) Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value. Dostęp: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf.
 30. Cai C, Tang D, Han Y, Shen E, Ahmed OA, Guo C, Shen H, Zeng S. (2020) A comprehensive analysis of the fatal toxic effects associated with CD19 CAR-T cell therapy. *Aging (Albany NY)* 12(18):18741–18753.
 31. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, Lunning M, Lekakis L, Reagan P, Oluwole O, McGuirk J, Deol A, Sehgal AR, Goy A, i in. (2020) Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 38(27):3119–3128.
 32. Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, Lunning MA, Lekakis LJ, Reagan PM, Oluwole OO, McGuirk JP, Deol A, Sehgal AR, Goy A, Hill BT, i in. (2018) Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. *Blood* 132(Suppl 1):91–91.
 33. Sano D, Lekakis LJ, Feng L. (2019) Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (AXI-CEL) in older patients: Results from the us lymphoma CAR-T consortium. *Hematological Oncology* 37(304–305):.
 34. Jacobson MT, Jain MD, Spiegel JY, Nastoupil LJ, Li Y. (2019) Characteristics and outcomes of patients who did not develop CRS after axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large BCell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR-T consortium. *Blood* 134:.
 35. Jain MD, Jacobs MD, Nastoupil LJ, Spiegel JY. (2019) Characteristics and outcomes of patients receiving bridging therapy while awaiting manufacture of standard of care axicabtagene ciloleucel CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: Results from the US lymphoma CAR-T consortium. *Blood* 134(Suppl1):.
 36. Spiegel JY, Dahiya S, Jain MD, Nastoupil LJ, Ghobadi A. (2019) Outcomes in large B-cell lymphoma progressing after axicabtagene ciloleucel (Axi-cel): Results from the U.S. Lymphoma CAR-T Consortium. *Journal Clinical Oncology* 37:.
 37. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, Rodig SJ, Chen P-H, Wright K, Lipschitz M, Ritz J, Kamihara Y, Armand P, Nikiforow S, Rogalski M, Maakaron J, Jaglowski S, Maus MV, i in. (2020) Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *JCO* 38(27):3095–3106.

38. Jacobson CA, Hunter B, Armand P, Kamihara Y, Ritz J, Rodig SJ, Wright K, Lipschitz M, Redd RA, Maus MV, Chen Y-B, Abramson JS, Kline J, Cohen JB, Maakaron J, i in. (2018) Axicabtagene Ciloleucel in the Real World: Outcomes and Predictors of Response, Resistance and Toxicity. *Blood* 132(Suppl 1):92–92.
39. Chow VA, Gopal AK, Maloney DG, Turtle CJ, Smith SD, Shadman M, Cassaday RD, Till BG, Tseng YD, Warren EH, Shustov AR, Menon MP, Kanan S, Acharya UH, Mullane E, i in. (2018) Outcomes of Patients with Large B-Cell Lymphomas and Progressive Disease Following CD19-Specific CAR T-Cell Therapy. *Blood* 132(Suppl 1):94–94.
40. Pasquini MC, Locke FL, Herrera AF, Siddiqi T. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US). *Blood* 134:2019.
41. Pasquini MC, Locke FL, Herrera AF, Siddiqi T. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US). *American Society of Hematology Annual Meeting*; grudzień 2019; Orlando, FL, US. .
42. Gajra A, Zettler ME, Phillips Jr EG, Klink AJ, Jonathan K Kish, Fortier S, Mehta S, Feinberg BA. (2020) Neurological adverse events following CAR T-cell therapy: a real-world analysis. *Immunotherapy* 12(14):1077–1082.
43. Gajra A, Zettler ME, Phillips EG. (2019) Neurological adverse events following CAR-T cell therapy: A real-world analysis of adult patients treated with axicabtagene ciloleucel or tisagenlecleucel. *Blood* 134:.
44. Melody M, Rahman ZA, Ernesto A. (2019) Single-Center Experience of Axicabtagene Ciloleucel CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19:267–268.
45. Melody M, Gandhi S, Rahman ZA. (2019) Baseline hypoalbuminemia does not appear to be an adverse prognostic factor in patients with relapse/refractory B-cell lymphomas treated with axicabtagene ciloleucel (axi-). *Blood* 134:.
46. Melody M, Rahman ZA, Saunders H. (2020) Relationship of CRP and Ferritin Levels and Length of ICU Stay in Patients with B-Cell Lymphomas Treated with Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26:S270–S271.
47. Logue JM, Krivenko GS, Larson V, Bachmeier CA. (2019) Cytopenia following axicabtagene ciloleucel (axi-cel) for refractory large B-cell lymphoma (LBCL). *Journal of Clinical Oncology* 37:.
48. Kotani H, Faramand R, Lee SB, Yu B. (2019) Prediction of toxicity in R/R DLBCL treated with Axicabtagene Ciloleucel (19-28z CAR T). *Annals of Oncology*. 30(vi82):.
49. Pennisi M, Jain T, Santomaso B, Mead E, Wudhikarn K, Silberg M, Batlevi Y, R S, Sm D, C B, Rj B, Pb D, C D, S G, Ef H, i in. (2020) Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood advances* 4(4):676–686.
50. Pennisi M, Jain T, Mead E. (2020) Comparing Car T Cells Toxicities Grading Systems: Application of Astct Grading System and Implications for Management. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26:S40–S41.
51. Sesques P, Ferrant E, Safar V, Wallet F, Tordo J, Dhomp A, Karlin L, Brisou G, Vercasson M, Hospital-Gustem C, Schwiertz V, Ranchon F, Rioufol C, Choquet M, Sujobert P, i in. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *American Journal of Hematology* n/a(n/a):
52. Sesques P, Ferrant E, Safar V, Wallet F, Tordo J, Karlin L, Brisou G, Vercasson M. (2020) Real-world results of anti-CD19 CAR T cells use for patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma in Lyon sud hospital. *HemaSphere* 4:565–566.
53. Abbasi, Peeke, Shah. (2020) Axicabtagene ciloleucel CD19 CAR-T cell therapy results in high rates of systemic and neurologic remissions in ten patients with refractory large B cell lymphoma including two with HIV and viral hepatitis. *J Hematol Oncol* 13(1):s13045-019-0838-y.
54. Byrne MT, Oluwole O, Allen D. (2019) Commercial Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells: Unfamiliar Roads and Stalled Cars. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25:s302.
55. Faramand R, Kotani H, Morissey D. (2019) Prediction of CAR T-Related Toxicities in R/R DLBCL Patients Treated with Axicabtagene Ciloleucel Using Point of Care Cytokine Measurements. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25:S408.
56. Gupta S, Sethapathy H, Strohbehn IA. (2020) 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*. 19:S0272-6386.
57. Hashmi H, Darwin A, Bachmeier CA. (2019) Fever characteristics associated with toxicity and outcome after anti-CD19 CAR T-cell therapy for aggressive lymphoma. *Blood* 134:.
58. Holtzman NG, Bentzen SG, Kesari V, Bukhari A. (2019) Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) after CD19-directed chimeric antigen receptor t-cell therapy (CAR-T) for large B-cell lymphoma: Predictive biomarkers and clinical outcomes. *Blood* 134:.

59. Hsu J, Gergis U, Shore TB, Mayer S. (2019) Thirty-day transfusion and G-CSF requirement after CD19 CAR T infusion. *Blood* 134:.
60. Kubusek J, Hayne J, Lin Y, Nedved A. (2020) Hematologic Toxicities of CAR T-Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26:S264.
61. Mian A, Wei W, Winter AM, Khouri J. (2019) Outcomes and factors impacting use of axicabtagene ciloceleucel in refractory and relapsed large b-cell lymphoma: An intent-to-treat analysis. *Blood* 134:.
62. Mirza AS, Hashmi H, Darwin A, Garcia F. (2020) Incidence and Management of Effusions during CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Receptor Therapy in B-Cell Lymphoma: A Single Institution Experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26:S265-266.
63. Nahas G, Komanduri KV, Pereira D. (2019) Persistent Cytopenias after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy for CD19+ Aggressive Lymphoma: A Single Institution Experienc. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25:S180.
64. Riedell PA, Walling C, Nastoupil LJ, Pennisi M. (2019) A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloceleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26:S41–S42.
65. Sequeira A, Mao D, Chen X. (2018) Clinical neurological features and electrographic patterns of patients with relapsed or refractory large b-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloceleucel at memorial sloan kettering cancer center (MSKCC. *Neuro-Oncology* 20:vi194–vi195.
66. Sohlbach K, Mack E, Trenker C, Schafer J, Flommersfeld S, Grgic I, Neubauer A, Burchert A. (2020) Cd19-cart (Axicabtagene Ciloceleucel) in patients with highly refractory diffuse large b-cell lymphoma-a single center experience. *HemaSphere*. 4(S1):1007.
67. Strati P, Tummala S, Nastoupil LJ. (2019) Clinical and radiological correlates of neurotoxicity after standard of care axicabtagene ciloceleucel in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* (134):.
68. Sworder B, Kurtz DM, MacAulay C. (2019) Circulating DNA for molecular response prediction, characterization of resistance mechanisms and quantification of CAR T-cells during axicabtagene ciloceleucel therapy. *Blood* 134:.
69. Wudhikarn K, Pennisi M, Garcia-Recio M, Flynn JR, Afuye A, Silverberg ML, Maloy MA, Devlin SM, Batlevi CL, Shah GL, Scordo M, Palomba ML, Dahi PB, Sauter CS, Santomaso BD, i in. (2020) DLBCL patients treated with CD19 CAR T cells experience a high burden of organ toxicities but low nonrelapse mortality. *Blood Adv* 4(13):3024–3033.
70. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wiezorek J, i in. (2017) Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 130(16):1800–1808.
71. Kuruvilla J, MacDonald DA, Kouroukis CT, Cheung M, Olney HJ, Turner AR, Anglin P, Seftel M, Ismail WS, Luminari S, Couban S, Baetz T, Meyer RM, Hay AE, Shepherd L, i in. (2015) Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: a subset analysis of NCIC CTG LY12. *Blood* 126(6):733–738.
72. Davison K, Chen BE, Kukreti V, Couban S, Benger A, Berinstein NL, Kaizer L, Desjardins P, Mangel J, Zhu L, Djurfeldt MS, Hay AE, Shepherd LE, Crump M. (2017) Treatment outcomes for older patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma receiving salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are similar to younger patients: a subgroup analysis from the phase III CCTG LY.12 trial. *Ann. Oncol.* 28(3):622–627.
73. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, Rubinger M, Buckstein R, Imrie KR, Federico M, Di Renzo N, Howson-Jan K, Baetz T, Kaizer L, Voralia M, i in. (2014) 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.* 32(31):3490–3496.
74. Bosch M, Akhter A, Chen BE, Mansoor A, Lebrun D, Good D, Crump M, Shepherd L, Scott DW, Stewart DA. (2018) A bioclinical prognostic model using MYC and BCL2 predicts outcome in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 103(2):288–296.
75. Comparison of Two Salvage Chemotherapy Regimens Before Autologous Stem Cell Transplantation With or Without Maintenance Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. NCT00078949. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00078949> (16.1.2019).
76. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, Voelker H-U, Rosenwald A, Sundstrom C, Cogliatti S, Hirschaud E, Ysebaert L, Bron D, Soulier J, Gaulard P, Houlgatte R, Gisselbrecht C, Thieblemont C. (2012) 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* 119(20):4619–4624.
77. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Briere J, Moskowitz CH, Schmitz N. (2010) Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 28(27):4184–4190.
78. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Milpied NJ, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Dührsen U, Hagberg H, Ma DD, Viardot A, i in. (2012) 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. *J. Clin. Oncol.* 30(36):4462–4469.
79. R-ICE Versus R-DHAP in Patients Aged 18-65 With Relapse Diffuse Large B-cell Lymphoma. NCT00137995. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00137995> (16.1.2019).
 80. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, Delarue R, Micallef IN, Peyrade F, Macon WR, Jo Molina T, Ketterer N, Syrbu SI, Fitoussi O, Kurtin PJ, i in. (2014) Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 32(10):1066–1073.
 81. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, Chassagne-Clément C, Inwards DJ, Gargi T, Johnston PB, Nicolas-Virelizier E, Macon WR, Peix M, Micallef IN, Sebban C, i in. (2014) Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 32(31):3506–3512.
 82. Ahmed MA, Chihara D, Vargas N, Ma L, Fayad LE, Oki Y, Hagemeister FB, Romaguera JE, Turturro F, Fowler N, Rodriguez MA, Samaniego F, Fanale MA, Nastoupil L, Wang M, i in. (2015) Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma after second salvage therapy: MD Anderson experience. *Hematological Oncology* 33:279–280.
 83. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, i in. (2019) Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 380(1):45–56.
 84. Schuster S, Bishop MR, Tam C, Borchman P, Jaeger U, Waller EK. (2019) 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.* 25:11–12.
 85. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Borchmann P, Jaeger U, Waller EK, Holte H, McGuirk J, Jaglowski S, Tobinai K, Andreadis C, Fleury I, Mielke S, Teshima T, Westin JR, i in. (2019) 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* 25(3, Supplement):S20–S21.
 86. Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, Borchmann P, Jaeger U, Waller EK, Holte H, McGuirk JP, Jaglowski S, Tobinai K, Andreadis C, Fleury I, Mielke S, Teshima T, Westin JR, i in. (2018) Sustained Disease Control for Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of Juliet, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel. *Blood* 132(Suppl 1):1684–1684.
 87. Bachanova V, Westin J, Tam C, Borchmann P, Jaeger U, McGuirk J, Holte H, Waller E, Jaglowski S, Bishop M. (2019) Correlative analyses of cytokine release syndrome and neurological events in tisagenlecleucel-treated relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients. *Hematological Oncology.* 37:308–310.
 88. Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients> NCT02445248. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248> (9.8.2019).
 89. EMA. Clinical Trials Register. EudraCT2014-003060-20. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003060-20/NL> (9.8.2019).
 90. EMA. Assessment report. KYMRIA. EMA/485563/2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 91. NICE. Tisagenlecleucel-T for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID1166]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6718510621>.
 92. FDA. Kymriah. Package insert. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/107296/download>.
 93. Norwegian Medicines Agency. (2019) Single Technology assessment. Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma(DLBCL). Dostęp: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Kymriah_DLBC_L_2019.pdf.
 94. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, Wasik M, Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL, i in. (2017) Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 377(26):2545–2554.
 95. Chong EA, Svoboda J, Nasta SD. (2019) CD19-directed car T cell therapy (CTL019) for relapsed/refractory diffuse large B-cell and follicular lymphomas: Four year outcome. *Hematological Oncology* 37:137–138.
 96. Jaglowski S, Hu Z-H, Zhang Y, Kamdar M. (2019) 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* 134:.
 97. Pasquini MC, Hu Z-H, Zhang Y. (2019) 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* 19:S267.

98. Svoboda J, Ballard HJ, Chong EA, LaRose MI. (2019) Use of bendamustine for lymphodepletion before tisagenlecleucel (anti-CD19 CAR T cells) for aggressive B-cell lymphomas. *Blood* 134:.
99. Early Steroid Use Reduces Risk of Cytokine Release Syndrome With Axi-Cel. Dostęp: <https://www.onclive.com/conference-coverage/ash-2019/early-steroid-use-reduces-risk-of-cytokine-release-syndrome-with-axi-cel?p=1> (30.4.2020).
100. ChPL Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
101. EMA. Summary of risk management plan for YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/yescarta-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
102. EMA. (2019) ChPL YESCARTA (aksycabtagen cyloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
103. EMA. Summary of the risk management plan for Kymriah (tisagenlecleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
104. ChPL Kymriah (tisagenlecleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf.
105. EMA. (2019) Eudravigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
106. WHO. (2019) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (20.2.2019).
107. Gajewski P. *Interna Szczelika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2018.
108. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Dührsen U, Ma D, Brière J, Thieblemont C, Salles G, i in. (2016) Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 51(1):51–57.
109. Prochorec-Sobieszek M. (2016) Klasyfikacja WHO 2016 chłoniaków z komórek B - ważne zmiany. *Hematologia* 7(4):261–272.
110. (2020) 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 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/AW/237_AW_4331_38_2020_Kymriah_AKL.pdf.
111. Warzocha K. 2.13 Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf.
112. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 Suppl 5:v116-125.
113. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Dührsen U, Ma D, Brière J, Thieblemont C, Salles G, i in. (2016) Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 51(1):51–57.
114. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Bouadballah R, Radford J, Bargetzi M, Ribrag V, Dührsen U, Ma D, Briere J, Thieblemont C, Bachy E, i in. (2017) 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 Transplant* 52(2):216–221.
115. (2021) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/AWA/2021.01.22_OT.4331.38.2020_Kymriah.pdf.

12. Spis tabel i rysunków

| | | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | Zakres analizy zgodnie z PICOS..... | 14 |
| Tabela 2. | Publikacje dla AXI-CEL włączone do analizy efektywności klinicznej | 24 |
| Tabela 3. | Publikacje dla AXI-CEL włączone do analizy efektywności rzeczywistej..... | 24 |
| Tabela 4. | Badanie dla SoC włączone do analizy efektywności klinicznej..... | 26 |
| Tabela 5. | Badania włączone do analizy klinicznej obejmujące analizę skuteczności TIS | 27 |
| Tabela 6. | Publikacje dla TIS włączone do analizy efektywności rzeczywistej[84] | 28 |
| Tabela 7. | Rodzaj choroby diagnozowany u pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-1 | 34 |
| Tabela 8. | Schematy SoC stosowane w badaniach składowych SCHOLAR-1 | 34 |
| Tabela 9. | Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do wieku, płci i stanu sprawności pacjentów | 36 |
| Tabela 10. | Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do podtypu NHL, stanu zaawansowania choroby i oceny w Międzynarodowym Indeksie Progностycznym | 37 |
| Tabela 11. | Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do uprzednio przebytego leczenia | 38 |
| Tabela 12. | Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1..... | 40 |
| Tabela 13. | Zgon u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 ^a | 41 |
| Tabela 14. | Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu, leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1..... | 41 |
| Tabela 15. | Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych AXI-CEL w zależności od liczby wcześniejszych terapii w badaniu ZUMA-1 | 42 |
| Tabela 16. | Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych AXI-CEL, raportowane w zależności od uzyskania oraz rodzaju odpowiedzi na leczenie w badaniu ZUMA-1 ^a | 42 |
| Tabela 17. | Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 | 43 |
| Tabela 18. | Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 | 44 |
| Tabela 19. | Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych AXI-CEL w zależności od liczby wcześniejszych terapii w badaniu ZUMA-1 | 44 |
| Tabela 20. | Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 | 44 |
| Tabela 21. | Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w zależności od histologii chłoniaka w badaniu ZUMA-1 | 45 |
| Tabela 22. | Estymowana odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w zależności od liczby wcześniejszych terapii w badaniu ZUMA-1 | 45 |
| Tabela 23. | Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących AXI-CEL, u których uzyskano CR lub PR w badaniu ZUMA-1 | 46 |
| Tabela 24. | Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu Kochenderfer 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL) – brak informacji o okresie obserwacji..... | 48 |
| Tabela 25. | Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 – analiza w podgrupach | 48 |
| Tabela 26. | Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 24. miesiącu u pacjentów leczonych AXI-CEL w II fazie badania ZUMA-1 – analiza w podgrupach..... | 50 |
| Tabela 27. | Odpowiedź na leczenie u pacjentów z HGBCL lub podwójną ekspresją leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 – ocena badacza | 53 |
| Tabela 28. | Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii AXI-CEL w badaniu ZUMA-1..... | 54 |
| Tabela 29. | Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych AXI-CEL z uwzględnieniem stopnia ciężkości..... | 54 |
| Tabela 30. | Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i>) raportowane u ≥16% pacjentów leczonych AXI-CEL w I i II fazie badania ZUMA-1..... | 55 |
| Tabela 31. | Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i>) w stopniu 5. raportowane u pacjentów leczonych AXI-CEL w I i II fazie badania ZUMA-1 | 56 |
| Tabela 32. | Cytopenie zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-emergent cytopenias</i>) raportowane u pacjentów leczonych AXI-CEL w I i II fazie badania ZUMA-1 | 57 |

| | | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 33. | Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 30\%$ pacjentów oraz zespół uwalniania cytokin i zdarzenia neurologiczne raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych AXI-CEL w II fazie badania ZUMA-1 | 57 |
| Tabela 34. | Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowane u pacjentów leczonych AXI-CEL w I i II fazie badania ZUMA-1 | 59 |
| Tabela 35. | Globalna ocena jakości życia pacjentów, u których zastosowano AXI-CEL mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L – wyniki analizy ad-hoc badania ZUMA-1 | 60 |
| Tabela 36. | Globalna ocena jakości życia w zależności od stanu pacjentów, u których zastosowano AXI-CEL mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L – wyniki analizy ad-hoc badania ZUMA 1 | 60 |
| Tabela 37. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC | 61 |
| Tabela 38. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AXI-CEL względem SoC – wyniki dla poszczególnych podgrup pacjentów ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności | 61 |
| Tabela 39. | Zgon dla porównania AXI-CEL względem TIS | 62 |
| Tabela 40. | Estymowany odsetek pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC | 62 |
| Tabela 41. | Estymowany odsetek pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu dla w 24. miesiącu dla porównania AXI-CEL względem SoC (wyniki ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności) | 62 |
| Tabela 42. | Estymowany odsetek pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu w 24. miesiącu dla porównania AXI-CEL względem SoC (wyniki ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności) | 62 |
| Tabela 43. | Mediana przeżycia całkowitego dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC u pacjentów, u których uzyskano CR lub PR | 63 |
| Tabela 44. | Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu dla porównania AXI-CEL względem SoC u pacjentów, u których uzyskano CR lub PR | 64 |
| Tabela 45. | Przeżycie wolne od progresji dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC | 65 |
| Tabela 46. | Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych AXI-CEL dla porównania względem TIS | 66 |
| Tabela 47. | Odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC | 66 |
| Tabela 48. | Odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC – wyniki dla poszczególnych podgrup pacjentów ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności | 67 |
| Tabela 49. | Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC | 68 |
| Tabela 50. | Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych AXI-CEL względem TIS z uwzględnieniem stopnia ciężkości | 69 |
| Tabela 51. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL względem TIS | 70 |
| Tabela 52. | Charakterystyka pacjentów z badania ZUMA-1 (w tym po dostosowaniu do MAIC) i badania JULIET | 71 |
| Tabela 53. | Przeżycie całkowite dla porównania AXI-CEL vs TIS - MAIC | 71 |
| Tabela 54. | Przeżycie całkowite dla porównania AXI-CEL vs TIS - (naiwne porównanie bez dostosowania) | 73 |
| Tabela 55. | Ogólna odpowiedź i całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL vs TIS wśród osób, które otrzymały infuzję CAR-T – wyniki MAIC | 73 |
| Tabela 56. | Ogólna odpowiedź i całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL vs TIS wśród osób, które otrzymały infuzję CAR-T – wyniki naiwnego porównania bez dostosowania | 74 |
| Tabela 57. | Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL vs TIS wśród osób, które otrzymały infuzję CAR-T – wyniki MAIC | 74 |
| Tabela 58. | Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL vs TIS wśród osób, które otrzymały infuzję CAR-T wyniki naiwnego porównania bez dostosowania | 74 |
| Tabela 59. | Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu Jacobson 2020 | 75 |
| Tabela 60. | Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD | 75 |
| Tabela 61. | Estymowane odsetki pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu leczonych AXI-CEL w badaniach RWD | 75 |
| Tabela 62. | Porównanie przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych AXI-CEL vs pacjentów nieleczonych AXI-CEL w badaniu Byrne 2019 | 76 |
| Tabela 63. | Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD | 76 |

| | | |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 64. | Estymowane wartości przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu Nastoupil 2020 – analiza w podgrupach wiekowych* | 76 |
| Tabela 65. | Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD | 76 |
| Tabela 66. | Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD | 77 |
| Tabela 67. | Trwająca odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL | 78 |
| Tabela 68. | Zmiana odpowiedzi PR na CR po zastosowaniu AXI-CEL w badaniu Nastoupil 2018 | 79 |
| Tabela 69. | Odpowiedź na leczenie w podgrupie pacjentów ≥ 65 lat i < 65 lat | 79 |
| Tabela 70. | Odpowiedź całkowita utrzymująca się w 3. miesiącu u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu Nastoupil 2020 – analiza w podgrupach | 79 |
| Tabela 71. | Analiza bezpieczeństwa u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD | 80 |
| Tabela 72. | Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych TIS w badaniu Sesques 2020 | 84 |
| Tabela 73. | Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych TIS w badaniu Sesques 2020 | 84 |
| Tabela 74. | Estymowane odsetki przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych TIS w Svoboda 2019 | 84 |
| Tabela 75. | Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniach RWD | 84 |
| Tabela 76. | Analiza bezpieczeństwa u pacjentów leczonych TIS w badaniach RWD | 85 |
| Tabela 77. | Charakterystyka PS Cai 2020 [30] | 87 |
| Tabela 78. | Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2020) [105] | 90 |
| Tabela 79. | Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu AXI-CEL raportowanych przez WHO (październik 2020) [106] | 90 |
| Tabela 80. | Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie MEDLINE (przez PubMed) | 110 |
| Tabela 81. | Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Cochrane | 110 |
| Tabela 82. | Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie EMBASE | 111 |
| Tabela 83. | Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, stron producentów leków i agencji dla AXI-CEL | 112 |
| Tabela 84. | Wynik wyszukiwania badań dla TIS w bazie MEDLINE (przez PubMed) | 113 |
| Tabela 85. | Wynik wyszukiwania badań dla TIS w bazie Cochrane | 113 |
| Tabela 86. | Wynik wyszukiwania badań dla TIS w bazie EMBASE | 114 |
| Tabela 87. | Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, stron producentów leków i agencji dla TIS | 114 |
| Tabela 88. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla AXI-CEL z 9 stycznia 2019 roku) | 116 |
| Tabela 89. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie aktualizacyjne dla AXI-CEL z 23 sierpnia 2019 roku) | 121 |
| Tabela 90. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (aktualizacja przeszukania dla AXI CEL z 9 marca 2020 roku) | 123 |
| Tabela 91. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (aktualizacja przeszukania dla AXI CEL z 6 października 2020 roku) | 126 |
| Tabela 92. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla TIS) | 128 |
| Tabela 93. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (aktualizacja przeszukanie dla TIS z 2 marca 2020 roku) | 132 |
| Tabela 94. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (aktualizacja przeszukanie dla TIS z 6 października 2020 roku) | 136 |
| Tabela 95. | Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie MEDLINE (przez PubMed) – aktualizacja od roku 2017 | 139 |
| Tabela 96. | Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie Embase – aktualizacja od roku 2017 | 140 |
| Tabela 97. | Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie Cochrane – aktualizacja od roku 2017 | 141 |
| Tabela 98. | Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie MEDLINE (przez PubMed) – aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w ramach AKL Kymriah [110] | 142 |
| Tabela 99. | Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie Embase – aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w ramach AKL Kymriah [110] | 143 |
| Tabela 100. | Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie Cochrane – aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w ramach AKL Kymriah [110] | 143 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 101. Badania wykluczone w procesie selekcji doniesień dla SoC | 147 |
| Tabela 102. Przeżycie całkowite (OS) dla SoC w badaniach porównania SCHOLAR-1 i CORALext | 147 |
| Tabela 101. Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla AXI-CEL (ZUMA-1)..... | 148 |
| Tabela 102. Charakterystyka podgrupy pacjentów z podwójną ekspresją lub HGBCL z badania dla AXI-CEL (ZUMA-1) | 150 |
| Tabela 103. Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla AXI-CEL (Kochenderfer 2017)) .. | 151 |
| Tabela 106. Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla TIS (JULIET) | 154 |
| Tabela 107. Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla TIS (Schuster 2017)..... | 157 |
| Tabela 106. Charakterystyka dodatkowej analizy dla SoC (SCHOLAR-1)..... | 160 |
| Tabela 107. Charakterystyka badań składowych SCHOLAR-1 | 161 |
| Tabela 108. Rodzaj choroby diagnozowany u pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-1 | 162 |
| Tabela 109. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL cz1. | 164 |
| Tabela 110. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL cz2. | 167 |
| Tabela 111. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL cz3..... | 171 |
| Tabela 112. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL cz4..... | 175 |
| Tabela 113. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla TIS | 179 |
| Tabela 114. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych (skala NICE)..... | 183 |
| Tabela 115. Formularz oceny wiarygodności badań RWD AXI-CEL (skala NICE) cz1 | 184 |
| Tabela 116. Formularz oceny wiarygodności badań RWD AXI-CEL (skala NICE) cz2..... | 185 |
| Tabela 117. Formularz oceny wiarygodności badań RWD TIS (skala NICE)..... | 186 |
| Tabela 118. Ekspozycja na leczenie w badaniu ZUMA-1 | 187 |
| Tabela 119. Utrata z badania u pacjentów w badaniu ZUMA-1 | 187 |
| Tabela 120. Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)..... | 188 |
| Tabela 121. Zgon u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS) | 188 |
| Tabela 122. Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu, leczonych TIS w badaniu JULIET (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)..... | 188 |
| Tabela 123. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS) | 188 |
| Tabela 124. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych TIS w badaniu JULIET ^a (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)..... | 189 |
| Tabela 125. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET – ocena niezależnej komisji (okres obserwacji ≥ 3 mies.)..... | 189 |
| Tabela 126. Odpowiedź na leczenie – populacja ITT (wszyscy pacjenci włączeni do badania JULIET) | 189 |
| Tabela 127. Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących TIS – ocena niezależnej komisji | 189 |
| Tabela 128. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET – analiza w podgrupach | 190 |
| Tabela 129. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET – analiza w podgrupach | 191 |
| Tabela 130. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące u pacjentów leczonych TIS ≤ 8 tygodni po infuzji (badanie JULIET)..... | 191 |
| Tabela 131. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych TIS z uwzględnieniem czasu wystąpienia | 192 |
| Tabela 132. Zdarzenia niepożądane zaistniałe po infuzji raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET | 192 |
| Tabela 133. Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące u pacjentów leczonych TIS (badanie JULIET)..... | 193 |
| Tabela 134. Ekspozycja na leczenie w badaniu JULIET* | 194 |
| Tabela 135. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SoC..... | 194 |
| Tabela 136. Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych SoC | 195 |
| Tabela 139. Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych SoC w zależności od uzyskania oraz rodzaju odpowiedzi na leczenie ^a | 195 |
| Tabela 138. Zgon u pacjentów leczonych SoC | 195 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 139. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych SoC | 196 |
| Tabela 140. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych SoC – analiza w podgrupach | 196 |
| Tabela 141. ORR u pacjentów leczonych SoC – analiza w podgrupach | 197 |
| Tabela 142. Analiza bezpieczeństwa u pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1..... | 197 |
| Tabela 143. AE szczegółowe u pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1 | 198 |
| Tabela 144. SAE szczegółowe raportowane $\geq 5\%$ pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1..... | 198 |
| Tabela 145. Zaprzeszanie terapii u pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1..... | 199 |
| Tabela 146. Utrata z badania u pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1 | 199 |
| Tabela 147. Ekspozycja na leczenie AXI-CEL w badaniach RWD..... | 200 |
| Tabela 148. Ekspozycja na leczenie TIS w badaniach RWD..... | 201 |
| Tabela 149. Zdarzenia niepożądane ogółem występujące u pacjentów leczonych AXI-CEL z badania Kochenderfer 2017 (DLBCL, PMBCL, TFL, MCL, inne)..... | 201 |
| Tabela 150. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych AXI-CEL z badania Kochenderfer 2017 z uwzględnieniem stopnia ciężkości (DLBCL, PMBCL, TFL, MCL, inne) | 201 |
| Tabela 151. Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych TIS w badaniu Schuster 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)..... | 201 |
| Tabela 152. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych TIS w badaniu Schuster 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)..... | 202 |
| Tabela 153. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniu Schuster 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)..... | 202 |
| Tabela 154. Odpowiedź na leczenie – w badaniu Schuster 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS) | 203 |
| Tabela 155. Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących TIS (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)..... | 203 |
| Tabela 156. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące u pacjentów leczonych TIS (pacjenci z DLBCL i FL z badania Schuster 2017) | 203 |
| Tabela 157. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych TIS (liczba zdarzeń u pacjentów z DLBCL i FL z badania Schuster 2017) | 204 |
| Tabela 158. Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3. 4. i 5. stopnia (badanie Schuster 2017)..... | 204 |
| Tabela 159. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii | 207 |
| Tabela 160. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych (skala NICE)..... | 208 |
| | |
| Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla AXI-CEL i SoC zgodnie z PRISMA | 23 |
| Rysunek 2. Schemat selekcji badań dla TIS zgodnie z PRISMA | 27 |
| Rysunek 3. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 – analiza w podgrupach | 50 |
| Rysunek 4. Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 24. miesiącu u pacjentów leczonych AXI-CEL w II fazie badania ZUMA-1 – analiza w podgrupach..... | 52 |
| Rysunek 5. Schemat selekcji badań dla SoC zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukań | 146 |

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Strategia wyszukiwania badań dla AXI-CEL i TIS

Tabela 80.
Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie MEDLINE (przez PubMed)

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Wynik aktualizacji | Wynik aktualizacji II | Wynik aktualizacji III |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| #1 | axicabtagene ciloleucel | 21 | 49 | 96 | 156 |
| #2 | Yescarta | 28 | 60 | 113 | 186 |
| #3 | KTE-C19 | 26 | 54 | 101 | 161 |
| #4 | anti-CD19/CD28/CD3zeta CAR gammaretroviral vector-transduced autologous T lymphocytes KTE-C19 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| #5 | autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-C19 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| #6 | KTE-C19 CAR | 23 | 46 | 87 | 138 |
| #7 | anti-CD19 KTE-C19 | 12 | 20 | 31 | 41 |
| #8 | anti-CD19 KTE-C19 CAR | 12 | 20 | 30 | 40 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 33 | 65 | 118 | 191 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 Filters: Publication date from 2019/01/01 to 2019/12/31 | x | 33 | x | x |
| #11 | 1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 Filters: Publication date from 2019/08/01 to 2020/12/31 | x | x | 50 | x |
| #12 | 1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND (((("2020/03/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2020/03/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]))) | x | x | x | 68 |
| Data przeszukania: 09.01.2019 r. Data przeszukania aktualizacyjnego: 23.08.2019 r. Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 02.03.2020 r. Data trzeciego przeszukania aktualizacyjnego: 06.10.2020 r. | | | | | |

Tabela 81.
Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Cochrane

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Wynik aktualizacji | Wynik aktualizacji II | Wynik aktualizacji III |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| #1 | (axicabtagene ciloleucel):ti,ab,kw | 14 | 19 | 19 | 19 |
| #2 | Yescarta | 0 | 1 | 1 | 1 |
| #3 | KTE-C19 | 23 | 26 | 22 | 22 |
| #4 | anti-CD19/CD28/CD3zeta CAR gammaretroviral vector-transduced autologous T lymphocytes KTE-C19 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| #5 | autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-C19 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| #6 | KTE-C19 CAR | 23 | 25 | 21 | 21 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Wynik aktualizacji | Wynik aktualizacji II | Wynik aktualizacji III |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| #7 | anti-CD19 KTE-C19 | 22 | 24 | 21 | 21 |
| #8 | anti-CD19 KTE-C19 CAR | 22 | 23 | 20 | 20 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 25 | 31 | 30 | 30 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Sep 2019 | x | 7 | x | x |
| #11 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from Aug 2019 to Apr 2020 | x | x | 3 | x |
| | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Nov 2020 | x | x | x | 0 |
| Data przeszukania: 09.01.2019 r. Data przeszukania aktualizacyjnego: 23.08.2019 r. Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 02.03.2020 r. Data trzeciego przeszukania aktualizacyjnego: 06.10.2020 r | | | | | |

Tabela 82.
Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie EMBASE

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Wynik aktualizacji | Wynik aktualizacji II | Wynik aktualizacji III |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| #1 | axicabtagene AND cileleucel AND [embase]/lim | 148 | 294 | 510 | 663 |
| #2 | yescarta | 41 | 95 | 152 | 198 |
| #3 | 'kte c19' | 55 | 64 | 64 | 68 |
| #4 | 'anti cd19' AND 'anti cd28' AND 'anti cd3zeta' AND car AND gammaretroviral AND 'vector transduced' AND autologous AND t AND lymphocytes AND 'kte c19' | 0 | 0 | 0 | 0 |
| #5 | autologous AND 'anti cd19' AND 'car positive' AND t AND lymphocytes AND 'kte c19' | 1 | 1 | 1 | 1 |
| #6 | 'kte c19' AND car | 51 | 58 | 58 | 62 |
| #7 | 'anti cd19' AND 'kte c19' | 47 | 51 | 51 | 54 |
| #8 | 'anti cd19' AND 'kte c19' AND car | 47 | 51 | 51 | 54 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 178 | 339 | 564 | 726 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND [1-1-2019]/sd NOT [30-8-2019]/sd | x | 172 | x | x |
| #11 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND [1-8-2019]/sd NOT [3-3-2020]/sd | x | x | 268 | x |
| | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND [1-3-2020]/sd NOT [7-10-2020]/sd | x | x | x | 168 |
| Data przeszukania: 09.01.2019 r. Data przeszukania aktualizacyjnego: 23.08.2019 r. Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 02.03.2020 r. Data trzeciego przeszukania aktualizacyjnego: 06.10.2020 r | | | | | |

Tabela 83.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, stron producentów leków i agencji dla AXI-CEL

| Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | | | | Data przeszukania/ Aktualizacji przeszukania |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------------------------------|
| | | Przeszukanie podstawowe | Akt. 1 | Akt. 2 | Akt. 3 | |
| Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna | Axicabtagene ciloleucel Yescarta | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0(0) | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| Polska Unia Onkologii (PUO) http://www.puo.pl/ | Axicabtagene ciloleucel Yescarta | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG) http://www.plrg.pl/ | Przeszukanie ręczne | 0 | 0 | 0 | 0 | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| ASCO https://meetinglibrari.asco.org/ | Axicabtagene ciloleucel Yescarta | 28 (5) 2 (1) | 40 (0) 2 (0) | 54 (0) 2 (0) | 72 (0) 2 (0) | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| ESMO http://oncologypro.esmo.org/ | Axicabtagene ciloleucel Yescarta | 5 (1) 0 (0) | 5 (0) 0 (0) | 8 (0) 3 (0) | 8 (0) 3 (0) | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| The American Society of Hematology (ASH) https://www.hematology.org/ | Axicabtagene ciloleucel Yescarta | 23 (8) 1 (0) | 50 (0) 6 (0) | 77 (0) 11 (0) | 70 (0) 9 (0) | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC) http://www.eortc.org/ | Axicabtagene ciloleucel Yescarta | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| Kite Pharma EU B.V. https://www.kitepharma.com/our-research/clinical-trials/ | Przeszukanie ręczne | 0 | 0 | 0 | 0 | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| CTI Life Sciences Limited http://www.ctisciences.com/ | Przeszukanie ręczne | 0 | 0 | 0 | 0 | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| EMA https://www.ema.europa.eu/ | Przeszukanie ręczne | 3 (1) | 36 (0) | 40 (0) | 49 (0) | 10.01.2019/27.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| NICE https://www.nice.org.uk/ | Axicabtagene ciloleucel Yescarta | 2 (1) 0 (0) | 7 (0) 3 (0) | 8 (0) 3 (0) | 8 (0) 3 (0) | 11.01.2019/28.08.2019/25.03.2020 |
| FDA https://www.fda.gov/ | Przeszukanie ręczne | 1 (1) | 1 (0) | 1 (0) | 1 (0) | 14.01.2019/28.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| clinicaltrials.gov | Przeszukanie ręczne | 1 (1) | 1 (0) | 1 (0) | 1 (0) | 14.01.2019/28.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |

| Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | | | | Data przeszukania/ Aktualizacji przeszukania |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|--------|--------|----------------------------------------------|
| | | Przeszukanie podstawowe | Akt. 1 | Akt. 2 | Akt. 3 | |
| Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/ | Axicabtagene | 2 (1) | 2 (0) | 4 (0) | 4 (0) | 14.01.2019/28.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| | cilocelel Yescarta | 2 (0) | 2 (0) | 3 (0) | 3 (0) | |

Tabela 84.
Wynik wyszukiwania badań dla TIS w bazie MEDLINE (przez PubMed)

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja | Aktualizacja II |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
| #1 | tisagenlecleucel | 105 | 168 | 234 |
| #2 | Kymriah | 117 | 185 | 265 |
| #3 | CTL019 | 146 | 207 | 276 |
| #4 | anti-CD19/CD28/CD3zeta CAR gammaretroviral vector-transduced autologous T lymphocytes CTL019 | 0 | 0 | 0 |
| #5 | autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes CTL019 | 0 | 0 | 0 |
| #6 | CTL019 CAR | 104 | 153 | 208 |
| #7 | anti-CD19 CTL019 | 37 | 48 | 58 |
| #8 | anti-CD19 CTL019 CAR | 33 | 43 | 51 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 158 | 224 | 307 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 Filters: Publication date from 2019/07/01 to 2020/12/31 | x | 66 | x |
| #11 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND (((("2020/03/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2020/03/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]))) | x | x | 76 |

Data przeszukania: 26.07.2019 r.
Data przeszukania aktualizacyjnego: 02.03.2020 r.
Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 06.10.2020 r.

Tabela 85.
Wynik wyszukiwania badań dla TIS w bazie Cochrane

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja | Aktualizacja II |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
| #1 | (tisagenlecleucel):ti,ab,kw | 15 | 18 | 18 |
| #2 | Kymriah | 1 | 2 | 2 |
| #3 | CTL019 | 15 | 12 | 12 |
| #4 | anti-CD19/CD28/CD3zeta CAR gammaretroviral vector-transduced autologous T lymphocytes CTL019 | 0 | 0 | 0 |
| #5 | autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes CTL019 | 0 | 0 | 0 |
| #6 | CTL019 CAR | 12 | 9 | 9 |
| #7 | anti-CD19 CTL019 | 7 | 6 | 6 |
| #8 | anti-CD19 CTL019 CAR | 5 | 4 | 4 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja | Aktualizacja II |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 21 | 22 | 23 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to Apr 2020 | x | 7 | x |
| #11 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to Apr 2020 | x | x | 1 |
| Data przeszukania: 26.07.2019 r. Data przeszukania aktualizacyjnego: 02.03.2020 r. Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 06.10.2020 r. | | | | |

Tabela 86.
Wynik wyszukiwania badań dla TIS w bazie EMBASE

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja | Aktualizacja II |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
| #1 | Tisagenlecleucel AND [embase]/lim | 546 | 817 | 989 |
| #2 | kymriah | 142 | 213 | 255 |
| #3 | ctl019 | 164 | 179 | 185 |
| #4 | 'anti cd19' AND 'anti cd28' AND 'anti cd3zeta' AND car AND gammaretroviral AND 'vector transduced' AND autologous AND t AND lymphocytes AND ct 019 | 0 | 0 | 0 |
| #5 | autologous AND 'anti cd19' AND 'car positive' AND t AND lymphocytes AND 'ctl019' | 0 | 0 | 0 |
| #6 | 'ctl019' AND car | 126 | 140 | 146 |
| #7 | 'anti cd19' AND 'ctl019' | 79 | 86 | 88 |
| #8 | 'anti cd19' AND 'ctl019' AND car | 63 | 69 | 71 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 597 | 884 | 1063 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND [1-7-2019]/sd NOT [3-3-2020]/sd | x | 321 | x |
| #11 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND [1-3-2020]/sd NOT [7-10-2020]/sd | x | x | 190 |
| Data przeszukania: 26.07.2019 r. Data przeszukania aktualizacyjnego: 02.03.2020 r. Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 06.10.2020 r | | | | |

Tabela 87.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, stron producentów leków i agencji dla TIS

| Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | | | Data przeszukania |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|-----------------|---------------------------------|
| | | Przeszukanie podstawowe | Aktualizacja I | Aktualizacja II | |
| Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_główna | Tisagenlecleucel | 0 (0) | 3 (0) | 3 (0) | 08.08.2019/25.03.2020/8.10.2020 |
| | Kymriah | 0 (0) | 1 (0) | 1 (0) | |

| Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | | | Data przeszukania |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|
| | | Przeszukanie podstawowe | Aktualizacja I | Aktualizacja II | |
| Polska Unia Onkologii (PUO) http://www.puo.pl/ | Tisagenlecleucel Kymriah | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG) http://www.plrg.pl/ | Przeszukanie ręczne | 0 | 0 | 0 | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| ASCO https://meetinglibrary.asco.org/ | Tisagenlecleucel Kymriah | 46 (1) 5 (0) | 50 (0) 2 (0) | 58 (1) 2 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| ESMO http://oncologypro.esmo.org/ | Tisagenlecleucel Kymriah | 4 (0) 0 (0) | 9 (0) 4 (0) | 10 (0) 4 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| The American Society of Hematology (ASH) https://www.hematology.org/ | Tisagenlecleucel Kymriah | 45 (0) 5 (0) | 110 (0) 15 (0) | 108 (0) 14 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC) http://www.eortc.org/ | Tisagenlecleucel Kymriah | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| Kite Pharma EU B.V. https://www.kitepharma.com/our-research/clinical-trials/ | Przeszukanie ręczne | 0 | 0 | 0 | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| CTI Life Sciences Limited http://www.ctisciences.com/ | Przeszukanie ręczne | 0 | 0 | 0 | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| Novartis https://www.novartd.com/CtrdWeb/searchbyproduct.nov | Przeszukanie ręczne | 0 | 1 (0) | 1 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| EMA https://www.ema.europa.eu/ | Tisagenlecleucel Kymriah | 1 (1) | 1 (0) | 27 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| NICE https://www.nice.org.uk/ | Tisagenlecleucel Kymriah | 8 (1) 5 (0) | 8 (0) 5 (0) | 8 (0) 5 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| FDA https://www.fda.gov/ | Przeszukanie ręczne | 1 (1) | 1 (0) | 1 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020 |
| clinicaltrials.gov | Przeszukanie ręczne | 1 (1) | 1 (0) | 1 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |
| Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialregister.eu/ | Tisagenlecleucel Kymriah | 10 (1) 8 (0) | 10 (1) 8 (0) | 10 (0) 8 (0) | 08.08.2019/25.03. 2020/8.10.2020 |

A.2. Badania wykluczone z analizy dla AXI-CEL i TIS

A.2.1. Dla AXI-CEL

Tabela 88.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla AXI-CEL z 9 stycznia 2019 roku)

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Adams 2017 | METODYKA | Badanie przedkliniczne, przeprowadzone na liniach komórkowych szpiczaka mnogiego | Adams GB; Feng J; Ghogha A; Mardiros A; Murakami J; Phung T; Rodriguez R; Sievers S; Spindler TJ; Wiltzius J; et al. Development of KITE-585: a fully human anti-BCMA CAR T-cell therapy for the treatment of multiple myeloma Molecular therapy. Conference: 20th annual meeting of the american society of gene and cell therapy, ASGCT 2017. United states. 2017;25:133. |
| | Better 2016 | INNE | Opis procesu produkcji AXI-CEL w 1. fazie badania ZUMA-1 | Better M.; Chiruvolu V.; Oliver J.; Lowe E.; Rossi J.M.; Perez A.; Navale L.; Bot A. Production of KTE-C19 (Anti-CD19 CAR T cells) for ZUMA-1: A phase 1/2 multi-center study evaluating safety and efficacy in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (NHL). Molecular Therapy. 2016;24:S115. |
| | Locke 2017e | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena poziomu biomarkerów | Locke F.; Sherman M.; Rossi J.; Xue A.; Mojadidi M.; Neelapu S.; Ghobadi A.; Lekakis L.; Miklos D.; Jacobson C.; Oluwole O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Reagan P.; Go W.; Wiezorek J.; Bot A. Early biomarker correlates of severe neurologic events and cytokine release syndrome in ZUMA-1, a multicenter trial evaluating axicabtagene ciloleucel in refractory aggressive non-hodgkin lymphoma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2017;5: |
| | Locke 2017f | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena poziomu biomarkerów | Locke F.L.; Rossi J.; Xue X.; Neelapu S.S.; Ryan D.H.; Ghobadi A.; Lekakis L.J.; Miklos D.; Jacobson C.A.; Braunschweig I.; Oluwole O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Timmerman J.; Reagan P.M.; Sherman M.; Nagatani J.; Zhang X.; Navale L.; Go W.Y.; Wiezorek J.; Bot A. Immune signatures of cytokine release syndrome and neurologic events in a multicenter registrational trial (ZUMA-1) in subjects with refractory diffuse large B cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel (KTE-C19). Cancer Research. 2017;77: |
| | Locke 2017f | INTERWEN CJA | Badanie nRCT jenoramienne oceniające terapię skojarzoną AXI-CEL z atezolizumabem w leczeniu opornego DLBCL (ZUMA-6) | Locke F.L.; Westin J.R.; Miklos D.B.; Herrera A.F.; Jacobson C.A.; Lee J.; Rossi J.M.; Bot A.; Xue A.; Navale L.; Aycok J.S.; Wiezorek J.S.; Roberts Z.J. Phase 1 results from ZUMA-6: Axicabtagene ciloleucel (axi-cel; kte-c19) in combination with atezolizumab for the treatment of patients with refractory diffuse large b cell lymphoma (DLBCL). Blood. 2017;130: |
| | NCT03391466 2018 | METODYKA | Opis metodyka badania ZUMA-7 | NCT03391466. A Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/show/nct03391466 . 2018. |
| | Neelapu 2017g | METODYKA | Wywiad z autorem badania ZUMA-1 | Neelapu, Sattva S. An interim analysis of the ZUMA-1 study of KTE-C19 in refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2017 Feb;15(2):117-120. |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|-------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Rossi 2017 | PUNKTY KONCOWE | Ocena środowiska immunogenetycznego guza, związana z zastosowaną terapią AXI-CEL | Rossi J.; Galon J.; Turcan S.; Danan C.; Locke F.; Neelapu S.; Miklos D.; Bartlett N.; Jacobson C.; Braunschweig I.; Oluwole O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Timmerman J.; Reagan P.; Lekakis L.; Unabia S.; Go W.; Wiezorek J.; Bot A. Tumor microenvironment immune gene signature associated with axicabtagene ciloceleucel (axi-cel, KTE-C19), an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell, in a multicenter trial (ZUMA-1). <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 2017;5: |
| | Rossi 2018 | PUNKTY KONCOWE | Ocena środowiska immunogenetycznego guza, związana z zastosowaną terapią AXI-CEL | Rossi J.M.; Galon J.; Turcan S.; Danan C.; Locke F.L.; Neelapu S.S.; Miklos D.B.; Jacobson C.A.; Lekakis L.J.; Lin Y.; Ghobadi A.; Go W.Y.; Bot A. Characteristics of the pretreatment tumor microenvironment may influence clinical response in patients with refractory large B cell lymphoma treated with axicabtagene ciloceleucel (axi-cel) in the pivotal ZUMA-1. <i>Cancer Research</i> . 2018;78: |
| | Rossi 2015 | PUNKTY KONCOWE | Ocena poziomu biomarkerów (ocena farmakodynamiki) | Rossi J.M.; Neelapu S.S.; Go W.Y.; Shen Y.-W.; Sherman M.; Locke F.L.; Bartlett N.L.; Siddiqi T.; Navale L.; Elias M.; Wiezorek J.; Bot A. Phase 1 biomarker analysis of the zuma-1 (KTE-C19-101) study: A phase 1-2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of anti-CD19 car T cells (KTE-C19) in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (NHL). <i>Blood</i> . 2015;126:2730. |
| | Locke 2018a | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Jacobsen ED, Miklos DB, Lekakis LJ, Braunschweig I, Oluwole OO, Lin Y, Siddiqi T, Deol A, Reagan PM, Farooq U, Bot A, Jiang Y, et al. Durability of response in ZUMA-1, the pivotal phase 2 study of axicabtagene ciloceleucel (Axi-Cel) in patients (Pts) with refractory large B-cell lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 36, 2018 (suppl; abstr 3003). |
| | Locke 2018c | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke F.L.; Bartlett N.L.; Lekakis L.J.; Miklos D.B.; Jacobson C.A.; Braunschweig I.; Oluwole O.O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Timmerman J.; Reagan P.M.; Bot A.; Rossi J.M.; Navale L.; Jiang Y.; Aycok J.S.; Elias M.; Wiezorek J.S.; Go W.; Neelapu S.S. Axicabtagene ciloceleucel (AXI-CEL) in patients with refractory large B cell lymphoma (NHL): Long-term follow-up of ZUMA-1. <i>British Journal of Haematology</i> . 2018;181:25. |
| | Neelapu 2018 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu SS, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff PJ, Flinn IW, Farooq U, et al. 2-Year Follow-up and High-Risk Subset Analysis of ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloceleucel (Axi-Cel) in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma. <i>Blood</i> 132(Suppl 1):2967–2967. |
| | Gisselbrecht 2018 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Gisselbrecht C.; Locke F.L.; Bartlett N.L.; Lekakis L.J.; Reagan P.M.; Miklos D.B.; Jacobson C.A.; Braunschweig I.; Oluwole O.O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Crump M.; Kuruvilla J.; Van Den Neste E.; Link B.K.; Farooq U.; Navale L.; Go W.; Wiezorek J.S.; Neelapu S.S. A comparison of one year outcomes in patients with refractory large B cell lymphoma from ZUMA-1 (axicabtagene ciloceleucel) and scholar-1. <i>British Journal of Haematology</i> . 2018;181:72-73. |
| | Jim 2018 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z DLBCL (76%), FL (10%), PMBCL (3%) oraz inne nieokreślone wskazanie (11%) | Jim HSL, Hoogland AI, Collier A, Booth-Jones M, Jain MD, Locke FL. Patient-Reported and Neurocognitive Outcomes in Patients Treated with Axicabtagene Ciloceleucel. <i>Blood</i> 2018 132:2289; doi: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111711 . |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|---------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Locke 2017b | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Lundry Locke F.; Swarup Neelapu S.; Bartlett N.L.; Lekakis L.J.; Bernard Miklos D.; Alyce Jacobson C.; Braunschweig I.; Oluwole O.O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Timmerman J.; Reagan P.M.; Bot A.; Rossi J.; Navale L.; Jiang Y.; Aycock J.; Elias M.; Wiezorek J.S.; Go W.Y. Clinical and biologic covariates of outcomes in ZUMA-1: A pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (r-NHL). Journal of Clinical Oncology. 2017;35:. |
| | Locke 2017c | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke FL; Neelapu SS; Bartlett NL; Lekakis LJ; Miklos D; Jacobson CA; Braunschweig I; Oluwole O; Siddiqi T; Lin Y; et al. Clinical and biologic covariates of outcomes in ZUMA-1: a pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; Kte-c19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain. 2017;102:172. |
| | Locke 2017d | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke F.L.; Neelapu S.S.; Bartlett N.L.; Lekakis L.J.; Miklos D.; Jacobson C.A.; Braunschweig I.; Oluwole O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Timmerman J.; Friedberg J.W.; Bot A.; Rossi J.; Navale L.; Jiang Y.; Aycock J.; Elias M.; Wiezorek J.; Go W.Y. Primary results from ZUMA-1: A pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axicel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). Cancer Research. 2017;77:. |
| | Neelapu 2017b | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu S.S.; Locke F.L.; Bartlett N.L.; Lekakis L.J.; Reagan P.M.; Miklos D.; Jacobson C.A.; Braunschweig I.; Oluwole O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Crump M.; Kuruvilla J.; Van Den Neste E.; Link B.K.; Farooq U.; Navale L.; Go W.Y.; Wiezorek J.; Gisselbrecht C. A standardized comparison of outcomes in patients (pts) with refractory, aggressive non-hodgkin Lymphoma (rNHL) from the SCHOLAR-1 analysis and the ZUMA-1 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel). Annals of Oncology. 2017;28:v412. |
| | Neelapu 2017c | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu SS; Locke FL; Bartlett NL; Lekakis LJ; Miklos D; Jacobson CA; Braunschweig I; Oluwole O; Siddiqi T; Lin Y; et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphomas (NHL): primary results of the pivotal trial ZUMA-1. Hematological oncology. Conference: 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi. Switzerland. 2017;35:28. http://dx.doi.org/10.1002/hon.2437 . |
| | Neelapu 2017d | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu S.S.; Locke F.L.; Bartlett N.L.; Lekakis L.J.; Reagan P.M.; Miklos D.B.; Jacobson C.A.; Braunschweig I.; Oluwole O.O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Crump M.; Kuruvilla J.; Van Den Neste E.W.; Farooq U.; Navale L.; Go W.Y.; Wiezorek J.S.; Gisselbrecht C. A comparison of one year outcomes in zuma-1 (axicabtagene ciloleucel) and scholar-1 in patients with refractory, aggressive non-hodgkinlymphoma (NHL). Blood. 2017;130:. |
| | Neelapu 2017e | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu S.S.; Locke F.L.; Bartlett N.L.; Lekakis L.J.; Miklos D.B.; Jacobsen E.D.; Braunschweig I.; Oluwole O.O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Timmerman J.M.; Reagan P.M.; Bot A.; Rossi J.M.; Navale L.; Jiang Y.; Aycock J.S.; Elias M.; Wiezorek J.S.; Go W.Y. Long-term follow-up zuma-1: A pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (AXI-CEL; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (NHL). Blood. 2017;130:. |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|---------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Neelapu 2017f | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu SS; Locke FL; Ghobadi A; Lekakis LJ; Miklos D; Jacobson CA; Braunschweig I; Oluwole O; Siddiqi T; Lin Y; et al. ZUMA-1 pivotal phase 2 trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel, KTE-C19; Anti-CD19 CAR T cells) in patients (pts) with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (NHL). Molecular therapy. Conference: 20th annual meeting of the american society of gene and cell therapy, ASGCT 2017. United states. 2017;25:333. |
| | Lin 2017 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Lin Y.; Locke F.L.; Neelapu S.S.; Bartlett N.L.; Lekakis L.J.; Miklos D.; Jacobson C.A.; Braunschweig I.; Oluwole O.; Siddiqi T.; Timmerman J.; Reagan P.M.; Bot A.; Rossi J.; Navale L.; Jiang Y.; Aycock J.S.; Elias M.; Wieszorek J.; Go W.Y. Efficacy, safety, and covariates of outcomes with axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) from ZUMA-1, a pivotal trial in patients with refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). Human Gene Therapy. 2017;28:A5. |
| | Neelapu 2016b | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu SS; Locke FL; Bartlett NL; Siddiqi T; Braunschweig I; Lekakis LJ; Goy A; Castro J; Oluwole O; Miklos D; et al. ZUMA-1: a phase 2 multi-center study evaluating anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cells in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011. 2016;27:.. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw375.38 . |
| | Neelapu 2016c | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu SS; Locke FL; Bartlett NL; Lekakis L; Miklos D; Jacobson CA; Braunschweig I; Oluwole O; Siddiqi T; Lin Y; et al. Kte-C19 (anti-CD19 CAR T cells) induces complete remissions in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the pivotal phase 2 ZUMA-1. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128:.. |
| | Neelapu 2016d | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu SS; Locke FL; Bartlett NL; Siddiqi T; Jacobson CA; Westin JR; Chavez JC; Ghobadi A; Herrera AF; LaCasce AS; et al. A Phase 2 multicenter trial of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T cells) in patients with chemorefractory primary mediastinal b-cell lymphoma (PMBCL) and transformed follicular lymphoma (TFL): interim results from ZUMA-1. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128:.. |
| | Galon 2017 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Galon J, Rossi J, Turcan S, Danan C, Locke FL, Neelapu SS, Miklos DB, Bartlett NL, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman J, Reagan PM, i in. Characterization of anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell-mediated tumor microenvironment immune gene profile in a multicenter trial (ZUMA-1) with axicabtagene ciloleucel (axi-cel, KTE-C19). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3025). |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|---------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Locke 2016a | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke FL; Neelapu SS; Bartlett NL; Siddiqi T; Chavez JC; Hosing CM; Cashen A; Budde LE; Sherman M; Rossi JM; et al. Ongoing complete remissions in phase 1 of ZUMA-1: a phase 1-2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T cells) in patients with refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma (NHL). Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011. 2016;27:. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw378.2 . |
| | Locke 2016b | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke F.L.; Neelapu S.S.; Bartlett N.L.; Siddiqi T.; Chavez J.C.; Hosing C.M.; Ghobadi A.; Budde L.E.; Bot A.; Rossi J.M.; Sherman M.; Navale L.; Elias M.; Wieszorek J.; Go W.Y. Updated phase 1 results from ZUMA-1: A phase 1-2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T cells) in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (NHL). Molecular Therapy. 2016;24:S294. |
| | Locke 2015 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke F.L.; Neelapu S.S.; Bartlett N.L.; Siddiqi T.; Chavez J.C.; Hosing C.M.; Ghobadi A.; Budde L.E.; Navale L.; Aycocock J.S.; Wieszorek J.; Go W.Y. Phase 1 clinical results of the ZUMA-1 (KTE-C19-101) study: A Phase 1-2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of Anti-CD19 CAR T Cells (KTE-C19) in subjects with refractory aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Blood. 2015;126:3991. |
| | Neelapu 2016a | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu S.S.; Locke F.L.; Bartlett N.L.; Siddiqi T.; Chavez J.C.; Hosing C.; Cashen A.F.; Budde L.E.; Bot A.; Rossi J.; Navale L.; Jiang Y.; Aycocock J.; Elias M.; Wieszorek J.S.; Go W.Y. Ongoing complete remissions (CR) in the phase 1 of ZUMA-1: a phase 1-2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T cells) in subjects with refractory aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Journal of Clinical Oncology. 2016;34:. |
| | Ghobadi 2016 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Ghobadi A; Locke FL; Neelapu SS; Siddiqi T; Chavez JC; Hosing CM; Bartlett NL; Budde LE; Bot A; Rossi JM; et al. Updated phase I results from ZUMA-1: a phase I-II multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T cells) in subjects with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). Cancer research. Conference: 107th annual meeting of the american association for cancer research, AACR 2016. United states. Conference start: 20160416. Conference end: 20160420. 2016;76:. http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-CT135 . |
| | Siddiqi 2016 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Siddiqi T; Neelapu SS; Locke FL; Bartlett NL; Chavez JC; Hosing C; Cashen AF; Budde LE; Rossi J; Sherman M; et al. Updated results from zuma-1: a phase 1-2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of kte-c19 (anti-CD19 car T cells) in refractory aggressive b-cell non-hodgkin lymphoma (NHL). Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark. 2016;101:318. |
| | Oak 2018 | INNE | Badanie obserwacyjne w formie abstraktu konferencyjnego, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji Nastoupil 2018 | Oak J, Spiegel JY, Sahaf B, Natkunam Y, Long SR, Hossain N, Mackall CL, Kong KA, Miklos DB. Target Antigen Downregulation and Other Mechanisms of Failure after Axicabtagene Ciloleucel (CAR19) Therapy. Blood 132(Suppl 1):4656–4656. |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Sano 2018 | INNE | Badanie obserwacyjne w formie abstraktu konferencyjnego, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji Nastoupil 2018 | Sano D, Nastoupil LJ, Fowler NH, Fayad L, Hagemester FB, Lee HJ, Samaniego F, Wang M, Rodriguez MA, Iyer SP, Parmar S, Steiner R, Nair R, Adkins S, Ararat S, i in. Safety of Axicabtagene Ciloleucel CD19 CAR T-Cell Therapy in Elderly Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. Blood 132(Suppl 1):96–96. |
| | Spiegel 2018 | INNE | Badanie obserwacyjne w formie abstraktu konferencyjnego, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji Nastoupil 2018 | Spiegel JY, Sahaf B, Hossain N, Frank MJ, Claire G, Abramian M, Latchford T, Villa B, Cancilla J, Oak J, Natkunam Y, Long SR, Arai S, Johnston LJ, Lowsky R, i in. Elevated Axicabtagene Ciloleucel (CAR-19) Expansion By Immunophenotyping Is Associated with Toxicity in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood 132(Suppl 1):576–576. |
| | Romaguera 2003 | METODYKA | Praca poglądowa, sposób postępowania z pacjentami z NHL w Anderson Cancer Center | Romaguera J. Management of non-Hodgkin's lymphoma at U.T. M. D. Anderson Cancer Center. Hematologia - Citocinas, Inmunoterapia y Terapia Celular. 2003;6:65-67 |

Tabela 89.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie aktualizacyjne dla AXI-CEL z 23 sierpnia 2019 roku)

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Benedetti 2019 | POPULACJA | Analiza dotycząca przygotowania pielęgniarek do opieki i monitorowania pacjentów po infuzji AXI-CEL | Benedetti H.; Latchford T.M. Developing BMT Nurses to Care for Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) Chimeric Antigen Receptor T Cell Patients Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25:S438-S439 |
| | Diakite 2019 | METODYKA | Analiza wyników badania ZUMA-1 oparta na modelach (w tym modelu Markowa) | Diakite I.; Lin V.W.; Klijn S.; Navale L.; Purdum A.G.; Fenwick E.; Botteman M.; van Hout B. MS2 AN updated two-year survival analysis of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in relapsed or refractory large b-cell lymphoma (R/Rr-LBCL) Value in Health. 2019;22:S41 |
| | Imber 2019 | INTERWENCJA | Analiza dotycząca leczenia z zastosowaniem radioterapii (brak chemioterapii) przed infuzją CAR- | Imber B.S.; Palomba M.L.; DeSelm C.; Batlevi C.; Dahi P.B.; Giralt S.; Noy A.M.; Park J.H.; Sauter C.S.; Scordo M.; Shah G.; Sadelain M.; Perales M.; Yahalom J. Mskcc early experience using radiotherapy as a bridging strategy for relapsed diffuse large B cell lymphoma before CD19 car T therapy Hematological Oncology. 2019;37:259-261 |
| | Jain 2019 | INTERWENCJA | Analiza dotycząca leczenia z zastosowaniem radioterapii (brak chemioterapii) przed infuzją AXI-CEL | Jain M.D.; Chavez J.C.; Shah B.D.; Khimani F.; Lazaryan A.; Davila M.L.; Liu H.D.; Falchook A.D.; Robinson T.; Kim S.; Locke F.L. Radiation therapy as a bridging strategy for refractory diffuse large B cell lymphoma patients awaiting car T manufacturing of axicabtagene ciloleucel. Blood. 2018;132: |
| | Locke 2019 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke F.L.; Ghobadi A.; Jacobson C.A.; Jacobsen E.; Miklos D.B.; Lekakis L.J.; Braunschweig I.; Oluwole O.O.; Lin Y.; Siddiqi T.; Deol A.; Reagan P.M.; Farooq U.; Bot A.; Jiang Y.; Rossi J.M.; Xue A.; Go W.; Neelapu S.S. Axicabtagene ciloleucel (AXI-CEL) in patients with refractory large B cell lymphoma: durability of response in zuma-1. HemaSphere. 2018;2:83 |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|--------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Locke 2019 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke F.L.; Ghobadi A.; Lekakis L.J.; Miklos D.B.; Jacobson C.A.; Jacobsen E.; Braunschweig I.; Oluwole O.O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Reagan P.; Farooq U.; Deol A.; Bot A.; Rossi J.M.; Jiang Y.; Xue A.; Go W.Y.; Neelapu S.S. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with refractory large b cell lymphoma: Outcomes by prior lines of therapy in zuma-1. <i>HemaSphere</i> . 2018;2:348 |
| | Locke 2019 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Locke F.L.; Ghobadi A.; Lekakis L.J.; Miklos D.B.; Jacobson C.A.; Jacobsen E.D.; Braunschweig I.; Oluwole O.O.; Siddiqi T.; Lin Y.; Reagan P.M.; Farooq U.; Deol A.; Bot A.; Rossi J.M.; Jiang Y.; Xue A.; Go W.Y.; Neelapu S.S. Outcomes by prior lines of therapy (LoT) in ZUMA-1, the pivotal phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients (Pts) with refractory large B cell lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018;36: |
| | Mahmoudjafari 2019 | INNE | Analiza dotycząca opracowania właściwego schematu podawania tocilizumabu | Mahmoudjafari Z.; Folker T.; Hansford A.S.; Griffith K.; Strohm C.; McGuirk J. Development of Processes to Ensure Timely Administration of Tocilizumab in the Setting of Cytokine Release Syndrome after Administration of Tisagenlecleucel or Axicabtagene Ciloleucel. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2019;25:S279 |
| | Mahmoudjafari 2019 | INNE | Analiza czasu od kwalifikacji do terapii CAR-T do infuzji CAR-T | Mahmoudjafari Z.; Strohm C.; Divine C.L.; Morrison C.; Winters E.; McGuirk J. Timeline from Referral to Admission for CAR-T Infusion: A Single Institution Experience in an Academic Medical Center. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2019;25:S287-S288 |
| | Neelapu 2019 | INNE | Badanie ZUMA-1, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a) | Neelapu S.S.; Ghobadi A.; Jacobson C.A.; Miklos D.B.; Lekakis L.J.; Oluwole O.; Lin Y.; Braunschweig I.; Hill B.T.; Timmerman J.; Deol A.; Reagan P.M.; Stiff P.; Flinn I.W.; Farooq U.; Goy A.; McSweeney P.A.; Munoz J.; Siddiqi T.; Chavez J.C.; Herrera A.F.; Xue A.; Jiang Y.; Bot A.; Rossi J.M.; Kim J.J.; Go W.Y.; Locke F.L. 2-Year Follow-up and High-Risk Subset Analysis of Zuma-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma |
| | Oak 2018 | INNE | Badanie obserwacyjne w formie abstraktu konferencyjnego, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji Nastąpił 2018 | Oak J, Spiegel JY, Sahaf B, Natkunam Y, Long SR, Hossain N, Mackall CL, Kong KA, Miklos DB. Target Antigen Downregulation and Other Mechanisms of Failure after Axicabtagene Ciloleucel (CAR19) Therapy. <i>Blood</i> 132 |
| | Prieto-Garcia 2019 | INTERWENCJA | Przeszczep allogeniczny. Brak stosowania AXI-CEL | 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.; Caballero D. CAR T-cells are arriving. is allogeneic transplant an obsolete approach for De novo/transformed d bcl in the CAR T-cells era? Long-term follow-up of a single centre unit. <i>Hematological Oncology</i> . 2019;37:508-509 |
| | Shaefer 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | 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.; William B.M. Cytopenias after Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T) Infusion; Patterns and Outcomes. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2019;25:S171 |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|-----------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Sim 2019 | INTERWENCJA/ NNE | Analiza dotycząca leczenia z zastosowaniem radioterapii przed infuzją AXI-CEL przeprowadzona na >30 pacjentach | Sim, Austin J; Jain, Michael D; Figura, Nicholas B; Chavez, Julio C; Shah, Bijal D; Khimani, Farhad; Lazaryan, Aleksandr; Krivenko, Gabriel; Davila, Marco L; Liu, Hien D; Falchook, Aaron D; Dahiya, Saurabh; Rapoport, Aaron P; Kim, Sungjune; Locke, Frederick L; Robinson, Timothy J Radiation Therapy as a Bridging Strategy for CAR T Cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucl in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Jun 5 |
| | Topp 2019 | INTERWENCJA | Niezalecane w ChPL wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów | Topp M.S.; Van Meerten T.; Wermke M.; Lugtenburg P.J.; Minnema M.C.; Song K.W.; Thieblemont C.; Jiang Y.; Plaks V.; Kerber A.; Kersten M.J. Preliminary results of earlier steroid use with axicabtagene ciloleucl (AXI-CEL) in patients with relapsed/refractory large b cell lymphoma. Hematological Oncology. 2019;37:305 |

Tabela 90.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (aktualizacja przeszukania dla AXI CEL z 9 marca 2020 roku)

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|--------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2. | Alvi 2019 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z DLBCL i TFL (88%), szpiczakiem plazmocytowym (8%) oraz innymi nieokreślonymi nowotworami (4%) / Wyniki raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS oraz innego produktu CAR-T pozostającego w fazie badań klinicznych | Alvi, Raza M; Frigault, Matthew J; Fradley, Michael G; Jain, Michael D; Mahmood, Syed S; Awadalla, Magid; Lee, Dae Hyun; Zlotoff, Daniel A; Zhang, Lili; Drobni, Zsofia D; Hassan, Malek Z O; Bassily, Emmanuel; Rhea, Isaac; Ismail-Khan, Roohi; Mulligan, Connor P; Banerji, Dahlia; Lazaryan, Aleksandr; Shah, Bijal D; Rokicki, Adam; Rajee, Noopur; Chavez, Julio C; Abramson, Jeremy; Locke, Frederick L; Neilan, Tomas G. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 24;74(25):3099-3108. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.038. |
| | Anand 2019 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z DLBCL i ALL | 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.; Iyer S.P. Comprehensive report of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) associated nonrelapse mortality (CART-NRM) from FAERS. Journal of Clinical Oncology. 2019;37: |
| | Brammer 2020 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Brammer J.E.; Braunstein Z.; Katapadi A.; Porter K.; Biersmith M.; Guha A.; Smith S.A.; Vasu S.; Haddad D.; Gumina R.; William B.M.; Penza S.; Saad A.; Denlinger N.; Vallakati A.; Baliga R.; Binkley P.; Jaglowski S.; Addison D. Cardiovascular Toxicity and Clinical Outcomes Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Infusion (CART) for Lymphoid Malignancies. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S270 |
| | Chong 2019 | INTERWENCJA | Badanie dotyczące stosowania TIS | Chong E.A.; Svoboda J.; Nasta S.D.; Landsburg D.J.; Winchell N.; Chong E.R.; Porter D.; Levine B.; June C.H.; 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 |
| | Dean 2019 | INNE | Analiza dodatkowa do ZUMA-1. Ocena wyników leczenia w zależności od objętości metabolicznej guza | Dean E.; Lu H.; Lazaryan A.; Krivenko G.S.; Bachmeier C.A.; Chavez J.C.; Davila M.L.; Khimani F.; Liu H.D.; Pinilla-Ibarz J.; Shah B.D.; Jain M.D.; Balagurunathan Y.; Locke F.L. Association of high baseline metabolic tumor volume with response following axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2019;37: |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Deitchman 2019 | POPULACJA | Analiza dodatkowa obejmująca pacjentów włączonych do badania klinicznego | Deitchman A.; Gilani M.; Fargaly H.; Dahiya S.; Rapoport A.; Honasoge A.; Weiner L.; Assadi J.; Chen H.; McCurdy M.T.Characterizing the sublingual microcirculation after chimeric antigen receptor t-cell therapy to identify patients at high risk for decompensation from cytokine release syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019;199: |
| | Denlinger 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z nawrotowymi/opornymi chłoniakami (brak wskazania rodzajów chłoniaków) | Denlinger N.; Braunstein Z.; Agyeman A.; Purdin Z.; Neal A.; Yucebay F.; Roddy J.; Brammer J.E.; Saad A.; Penza S.; William B.M.; Vasu S.; Huang Y.; Jaglowski S. CAR T-Cell Therapy: Clinical Outcomes, Patient Selection and Financial Metrics with Tisagenlecleucel and Axicabtagene Ciloleucel, a Single Center Experience. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S266 |
| | Gutgarts 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z chłoniakami NHL (brak wskazania rodzajów NHL) | Gutgarts V.; Jain T.; Zheng J.; Maloy M.A.; Ruiz J.D.; Pennisi M.; Jaimes E.A.; Perales M.; Sathick I.J. Renal Effects and Recovery in Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S267 |
| | Hayne 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z chłoniakami NHL (brak wskazania rodzajów NHL) | Hayne J.; Kubusek J.; Tosh P.K.; Bannani N.N.; Lin Y.; Ansell S.; Bisneto J.V.; Nedved A.; Paludo J.; Johnston P.B.. Infectious Complications of CAR T-Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S275 |
| | Kittai 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Kittai A.S.; Gordon M.J.; Mian A.; Fitzgerald L.; Bishop J.; Stephens D.M.; Nagle S.J.; Hill B.T.; Danilov A. Comorbidities predict inferior survival in patients receiving CAR T-cell therapy for relapsed/refractory DLBCL: A multicenter retrospective analysis. Blood. 2019;134: |
| | Kuhnl 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Kuhnl A.; Roddie C.; Martinez-C brian N.; Menne T.F.; Linton K.; Lugthart S.; Chaganti S.; Sanderson R.; Marzolini M.A.V.; Norman J.; Osborne W.; Radford J.; Robinson S.; Malladi R.; Patten P.E.M.; O'Reilly M.A.; Saif M.; Shenton G.; Bloor A.; Rowntree C.J.; Irvine D.A.; Stewart O.; Ardavan A.; Robinson K.; Pagliuca A.; Bowles K.M.; Collins G.P.; Johnson R.; McMillan A.K. Real-world data of high-grade lymphoma patients treated with CD19 CAR-T in England. Blood. 2019;134: |
| | Lin 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | 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.; Santomasso B.; Sauter C.S.; Scordo M.; Shah G.L.; Korc-Grodzicki B.; Kim S.J.; Silverberg M.L.; Brooklyn C.A.; Devlin S.M.; 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: |
| | Locke 2019 | METODYKA | Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym | Locke F.L.; Go W.Y.; Neelapu S.S. Development and Use of the Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma: A Review. JAMA Oncology. 2019; |
| | Maloney 2019 | INNE | Forma publikacji: Przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego | Maloney D.G.; Liu F.F.; Nientker L.; Alleman C.; Hutton B.; Garcia J. Systematic literature review of the clinical evidence in relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma. Blood. 2019;134: |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Novo 2019 | POPULACJA | Analiza w ramach której ujęto łącznie populację z badania ZUMA-1 i ZUMA-9 | Novo M.; Sidiqi M.H.; Paludo J.; Gandhi S.; Kubusek J.; Truong T.; Hayne J.; Ansell S.M.; Bennani N.N.; Villasboas J.C.; Nedved A.; Lange G.; Brandes E.; Alkhateeb H.B.; Dingli D.; Hayman S.R.; Kapoor P.; Kenderian S.S.; Kourelis T.; Kumar S.K.; Shah M.V.; Siddiqui M.; Warsame R.M.; Johnston P.; Lin Y. Peak lymphocyte count after CAR T infusion is a clinically accessible test that correlates with clinical response in axicabtagene ciloleucel therapy for lymphoma. Blood. 2019;134: |
| | Paillassa 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Paillassa J.; Vercellino L.; Di Blasi R.; Bernard S.; Moatti H.; Bommier C.; Guerra M.; Meignin V.; Chevret S.; Thieblemont C. Impact of bridging chemotherapy on clinical outcomes of CD19 CAR T therapy in relapse/refractory diffuse large B-cell lymphoma in real world experience. Blood. 2019;134: |
| | Rahman 2020 | PUNKTY KOŃCOWE | Badanie oceniające wpływ obniżenia poziomu albuminy w osoczu na występowanie zespołu neurotoksyczności po zastosowaniu AXI-CEL | Rahman Z.A.; Gandhi S.; Melody M.; Moustafa M.A.; Gannon N.; Diaz P.L.; Truong T.; Novo M.; Brandes E.; Lange G.; Estby B.; Ayala E.; Murthy H.; Ansell S.; Paludo J.; Johnston P.B.; Rosenthal A.; Bennani N.; Bisneto J.V.; Tun H.; Foran J.; Castro J.E.; Lin Y.; Kharfan-Dabaja M.A. Decrease in Serum Albumin Level Predicts Onset of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Lymphomas Treated with Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel). Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S261-S262 |
| | Strati 2019 | METODYKA | Analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do 2 badań (ZUMA-1 i ZUMA-7) dotycząca odbudowy immunologicznej po zastosowaniu AXI-CEL | Strati P.; Adkins S.; Nastoupil L.J.; Westin J.; Hagemester F.B.; Fowler N.H.; Lee H.J.; Fayad L.; Samaniego F.; Ahmed S.; Varma A.; Ararat S.; Johncy S.; Kebriaei P.; Mulanovich V.; Ariza-Heredia E.; Neelapu S.S. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axi-cel CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2019;37: |
| | Strati 2019 | POPULACJA | Analiza w ramach której ujęto łącznie populację z badania ZUMA-1 i ZUMA-9 | Strati P.; Adkins S.; Nastoupil L.; Westin J.; Hagemester F.; Fowler N.; Lee H.J.; Fayad L.; Samaniego F.; Ahmed S.; Varma A.; Ararat S.; Johncy S.; Kebriaei P.; Mulanovich V.E.; Ariza Heredia E.; Neelapu S.S. Clinical implications of cytopenias beyond day 30 after AXI-cel therapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Hematological Oncology. 2019;37:311-312 |
| | Topp 2019 | INTERWENCJA | Niezalecane w ChPL wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów | Topp M.; Van Meerten T.; Houot R.; Minnema M.C.; Milpied N.; Lugtenburg P.J.; Thieblemont C.; Wermke M.; Song K.; Avivi I.; Kuruvilla J.; Dührsen U.; Chu R.; Zheng L.; Plaks V.; Kerber A.; Kersten M.J. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. Blood. 2019;134: |
| | Wudhikarn 2020 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Wudhikarn K.; Pennisi M.; Recio M.G.; Flynn J.; Maloy M.A.; Devlin S.M.; Batlevi C.W.; Shah G.L.; Scordo M.; Palomba M.L.; Dahi P.B.; Sauter C.S.; Perales M. Burden and Impact of Toxicities on Outcomes for Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma Patients after CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell: Real-World Experience. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S263-S264 |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|-----------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Wudhikar n 2020 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Wudhikar 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.; Perales M. Infectious Complications in Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma after CD-19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2020;26:S326 |
| | Yuen. 2019 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Yuen C.; Artz A.; Park D.; Kelly T.; Wu S.; Reder A.; Rezaian K.; Soliven B.; Xie T.; Mastrianni J.; Kosuri S.; Riedell P.; Bishop M. CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome: High rates of neurotoxicity in clinical practice. <i>Neurology</i> . 2019;92: |
| | Zettler 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Zettler M.E.; Feinberg B.A.; Phillips E.G.; Klink A.J.; Mehta S.; Gajra A. Real-world analysis of adverse events associated with car T-cell therapy among adults age <U+2265>65 years. <i>Blood</i> . 2019;134: |

Tabela 91.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (aktualizacja przeszukania dla AXI CEL z 6 października 2020 roku)

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|-------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Apap Mangion 2020 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Apap Mangion, S.; Inam, S.; Sokolov, E.; Hadden, R.; Benjamin, R.; Potter, V.; Kuhn, A.; Sanderson, R. Real world clinical features and management of neurotoxicity in CD19 targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for high grade lymphoma with off-label use of anakinra <i>International journal of biological sciences</i> . 2019;15:2548-2560 |
| | Atrash 2020 | METODYKA | Praca poglądowa | Atrash, S.; Bano, K.; Harrison, B.; Abdallah, A.-O. CAR-T treatment for hematological malignancies <i>Journal of Investigative Medicine</i> . 2020;68:956-964 |
| | Badar 2020 | INNE | List edytorski dotyczący opisu pojedynczego przypadku | Badar, Talha; Johnson, Bryon D; Hamadani, Mehdi Delayed neurotoxicity after axicabtagene ciloleucel therapy in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2020 Aug 11. doi: 10.1038/s41409-020-01029-4. |
| | Bucklein 2020 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Bucklein, V.; Blumenberg, V.; Schmidt, C.; Rejeski, K.; Ruzicka, M.; Muller, N.; Reischer, A.; Busch, G.; Von Baumgarten, L.; Wagner, B.; Humpe, A.; Tischer, J.; Stemmler, H.-J.; Stemmler, H.-J.; Von Bergwelt, M.; Subklewe, M. Cd19 car t-cell therapy for relapsed/ refractory diffuse large b-cell lymphoma-the munich real life experience <i>HemaSphere</i> . 2020;4:699-700 |
| | Cappell 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z różnymi chłoniakami (61% z DLBCL lub PMBCL, 11% z FL, pozostali z MCL, CLL i innymi rodzajami NHL) | Cappell, K.; Sherry, R.M.; Yang, J.C.; Goff, S.L.; Vanasse, D.; McIntyre, L.; Rosenberg, S.A.; Kochenderfer, J.N. Long-term follow-up of anti-CD19 CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38: |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|--------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Fischer 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów leczona AXI CEL lub TIS. Brak informacji o rodzaju NHL | Fischer, A.; Li, A. CAR T-cell therapy associated ocular adverse events reported to the food and drug administration. <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> . 2020;61: |
| | Gil 2020 | METODYKA | Opracowanie wtórne | Gil, L.; Łojko-Dankowska, A.; Matuszak, M.; Wache, A.; Nowicki, A.; Graduszevska, A.; Niezgodna, A.; Dytfeld, D. Car-t cell therapy - toxicity and its management <i>Acta Haematologica Polonica</i> . 2020;51:6-10 |
| | Guha 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów bez określonego rodzaju chłoniaków | Guha, A.; Addison, D.; Ghosh, A.; Roddie, C.; de Lima, M.; Al-Kindi, S.; Oliveira, G. Cardiovascular events associated with car-t therapy (analysis of the fda adverse events reporting system). <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2020;75:332 |
| | Halford 2020 | METODYKA | Przegląd niesystematyczny | Halford, Zachery; Anderson, Mary Kate; Bennett, Lunawati L. Axicabtagene Ciloleucel: Clinical Data for the Use of CAR T-cell Therapy in Relapsed and Refractory Large B-cell Lymphoma. <i>Ann Pharmacother</i> . 2020 Jul 22:1060028020944233. doi: 10.1177/1060028020944233. |
| | Kuhnl 2020 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Kuhnl, A.; Roddie, C.; Tholouli, E.; Menne, T.; Linton, K.; Lugthart, S.; Changanti, S.; Kirkwood, A.; Sanderson, R.; O'Reilly, M.; Norman, J.; Osborne, W.; Patel, A.; Chavda, N.; Malladi, R.; Jones, C.; Patten, P.; Neill, L.; Martinez-Cibrian, N.; Smith, K.; Radford, J.; Robinson, S.; Iyengar, S.; Latif, A.-L.; Burton, C.; Uttenthal, B.; Stewart, O.; Marzolini, M.; Townsend, W.; Ardesna, K.; Ardavan, A.; Robinson, K.; Pagliuca, T.; Bowles, K.; Collins, G.; Johnson, R.; McMillan, A. Outcome of high-grade lymphoma patients treated with cd19 car-t-updated real-world experience in the UK. <i>HemaSphere</i> . 2020;4:81-82 |
| | Ma 2019 | METODYKA | Przegląd niesystematyczny | Ma, S.; Li, X.; Wang, X.; Cheng, L.; Li, Z.; Zhang, C.; Ye, Z.; Qian, Q. Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors. <i>International journal of biological sciences</i> . 2019;15:2548-2560 |
| | Mackenzie 2020 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Mackenzie, S.; Neill, L.; Lynch, D.; Saloojee, Z.; Marzolini, M.; Rees, J.; Hyare, H.; Chandratheva, A.; Sanchez, E.; Ardesna, K.; Townsend, W.; Cwynarski, K.; Hughes, C.; Mure, L.; Sablayan, J.; Peggs, K.; Roddie, C.; O'Reilly, M. High-grade neurological toxicity following CD19 car-t therapy: Outcomes from a single centre experience <i>HemaSphere</i> . 2020;4:699 |
| | Mondello 2020 | METODYKA | Przegląd niesystematyczny | Mondello, P.; Nowakowski, G.S. Treatment of Aggressive B Cell Lymphomas: Updates in 2019 <i>Current Hematologic Malignancy Reports</i> . 2020;15:225-234 |
| | NA 2020 | METODYKA | Opracowanie wtórne | CAR T-Cell Therapy Shows Durable Responses in Indolent NHL. <i>Oncologist</i> . 2020 Jul;25 Suppl 1(Suppl 1):S6-S7. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0559. Epub 2020 Jun 26. |
| | Rubio Lopes-Garcia 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z różnymi wskazaniami (DLBCL, PMBCL, CLL, TMZL, FL) | Rubio Lopes-Garcia, L.; Vinal Lozano, D.; Bachmeier, C.; Shah, B.D.; Nishihori, T.; Khimani, F.; Davila, M.L.; Lazaryan, A.; Pinilla-Ibarz, J.; Locke, F.L.; Chavez, J.C.; Jain, M. Outcomes of anti-CD19 CAR-t cell therapy for transformed non follicular lymphoma. <i>HemaSphere</i> . 2020;4:695 |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Wright 2020 | INTERWENCJA | Analiza dotycząca porównania stosowania radioterapii z brakiem stosowania radioterapii przed infuzją CAR-T | Wright, Christopher M; LaRiviere, Michael J; Baron, Jonathan A; Uche, Chibueze; Xiao, Ying; Arscott, W Tristram; Anstadt, Emily J; Barsky, Andrew R; Miller, David; LaRose, Meredith I; Landsburg, Daniel J; Svoboda, Jakub; Nasta, Sunita D; Gerson, James N; Barta, Stefan K; Chong, Elise A; Schuster, Stephen J; Paydar, Ima; Maity, Amit; Plastaras, John P Bridging Radiation Therapy Before Commercial Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Sep 1;108(1):178-188. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.014. Epub 2020 May 22. |
| | Yassine 2020 | METODYKA | Przegląd niesystematyczny | Yassine, Farah; Iqbal, Madiha; Murthy, Hemant; Kharfan-Dabaja, Mohamed A; Chavez, Julio C Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. Curr Res Transl Med. 2020 Aug 15:S2452-3186(20)30038-6. doi: 10.1016/j.retram.2020.05.005. |
| | Yuen 2019 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Yuen, C.; Artz, A.; Kelly, T.; Wu, S.; Reder, A.; Rezaia, K.; Soliven, B.; Xie, T.; Mastrianni, J.; Park, D.; Kosuri, S.; Riedell, P.; Klejch, W.; Ali, S.; Bishop, M. Clinical features of CAR T-cell therapy neurotoxicity as potential surrogate markers for progression and outcome Neuro-Oncology. 2019;21:vi180-vi181 |
| | Zettler 2020 | PUNKTY KOŃCOWE | Dane dotyczące bezpieczeństwa raportowane w formie liczby przypadków AE | Zettler, Marjorie E; Feinberg, Bruce A; Phillips, Eli G Jr; Klink, Andrew J; Mehta, Sonam; Gajra, Ajeet Real-world adverse events associated with CAR T-cell therapy among adults age<U+202F><U+2265><U+202F>65<U+202F>years. J Geriatr Oncol. 2020 Aug 11:S1879-4068(20)30145-4. doi: 10.1016/j.jgo.2020.07.006. |
| | Zhang 2020 | METODYKA | Opracowanie wtórne | Zhang, Jie; Li, Junlong; Ma, Qiufei; Yang, Hongbo; Signorovitch, James; Wu, Eric A Review of Two Regulatory Approved Anti-CD19 CAR T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible? Adv Ther. 2020 Jul;37(7):3040-3058. doi: 10.1007/s12325-020-01397-9. Epub 2020 Jun 10. |

A.2.2. DLA TIS

Tabela 92.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla TIS)

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Agoulnik 2018 | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena odpowiedzi na leczenie oparta na poziomie biomarkerów | Agoulnik S.; Jäger U.; Tam C.S.; McGuirk J.P.; Foley S.R.; Jaglowski S.M.; Andreadis C.; Ho P.J.; Borchmann P.; Waller E.K.; Mielke S.; Schuster S.J.; Maziarz R.T.; Bachanova V.; Van Besien K.; Zheng D.; Tai F.; Pacaud L.B.; Awasthi R.; Tran T.; Dakappagari N.; Anak Ö.; Pantano S.; Bishop M.R. Biomarker analysis of tisagenlecleucel pre-infusion biopsies of adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL. HemaSphere. 2018;2:453 |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2. | Awasthi 2017 | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena odpowiedzi na leczenie oparta na farmakokinetyce | Awasthi R. Tam C.S. Jaeger U. Jaglowski S. Foley S.R. Clinical pharmacology of CTL019 in patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood. 2017;130: |
| 3. | Awasthi 2017 | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena odpowiedzi na leczenie oparta na farmakokinetyce | Awasthi R.; Tam C.S.; Jaeger U.; 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.; Pacaud L.B.; Gazi L.; Waldron E.; Hamilton J.; Pruteanu I.; Tai F.; Mueller K.T.; Waller E.K. Clinical pharmacology of tisagenlecleucel (CTL019) in patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Cancer Research. 2018;78: |
| 4. | Bishop 2019 | INNE | Analiza post-hoc do badania JULIET oceniająca podgrupę pacjentów bez wstępnie mierzalnej choroby podczas infuzji TIS | Bishop, Michael R; Maziarz, Richard T; Waller, Edmund K; Jager, Ulrich; Westin, Jason R; McGuirk, Joseph P; Fleury, Isabelle; Holte, Harald; Borchmann, Peter; Del Corral, Christopher; Tiwari, Ranjan; Anak, Ozlem; Awasthi, Rakesh; Pacaud, Lida; Romanov, Vadim V; Schuster, Stephen J Tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients without measurable disease at infusion. Blood Adv. 2019 Jul 23;3(14):2230-2236. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000151. |
| 5. | Borchman 2018 | INNE | Brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych | Borchmann P.; Tam C.S.; Jäger U.; McGuirk J.P.; Holte H.; Waller E.K.; Jaglowski S.M.; Bishop M.R.; Andreadis C.; Foley S.R.; Westin J.R.; Fleury I.; Ho P.J.; Mielke S.; Salles G.; Maziarz R.T.; Anak Ö.; Pacaud L.B.; Del Corral C.; Awasthi R.; Agoulnik S.; Tai F.; Schuster S.J. An updated analysis of juliet, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) HemaSphere. 2018;2:347 |
| 6. | Geoffrion 2019 | INNE | List edytorski dotyczący badania JULIET. Brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych | Geoffrion, Dominique; Whittaker, Heather: Tisagenlecleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019 Apr 18;380(16):1585. doi: 10.1056/NEJMc1901464 |
| 7. | Gowda 2018 | INNE | Opis procesu produkcji CAR-T | Gowda L.; Shah N.C.: CAR-T cell manufacture: snatching victory when defeat is looming Transfusion. 2018;58:1335-1337 |
| 8. | Hollman 2018 | METODYKA | Analiza wpływu na budżet | Hollmann S.; Painter C.; Hogan A.; Morten P.; Goyert N.; Vieira J.; Slowley A.; Jousseau E.; El Ouagari K.; Zhang J.; Jewitt K.; Ma Q.: Budget impact analysis of tisagenlecleucel for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma in england Value in Health. 2018;21:S26 |
| 9. | Hu 2017 | INTERWENCJA | Analiza dotycząca terapii CART19. Brak wskazania rodzaju stosowanego produktu | 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) Journal of Clinical Oncology. 2017;35 |
| 10. | Maziarz 2018 | INNE | Analiza oceniająca stopniowanie poziomu neurotoksyczności w badaniu JULIET | Maziarz R.T.; Schuster S.J.; Romanov V.V.; Rusch E.S.; Signorovitch J.; Ericson S.G.; Maloney D.G.; 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: |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11. | Mueller 2018 | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena immunogeniczności terapii TIS | Mueller K.T.; Grupp S.A.; Maude S.L.; Levine J.E.; Pulsipher M.; Boyer M.W.; August K.J.; Myers G.D.; Awasthi R.; Waldron E.K.; Bubuteishvili-Pacaud L.; Taran T.; Cota M.; Lun Tam C.S.; Jäger U.; Foley R.; Borchmann P.; Schuster S.J.; Waller E.K.; 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018;36: |
| 12. | Mueller 2018 | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena immunogeniczności terapii TIS | Mueller K.T.; Grupp S.A.; Maude S.L.; Levine J.E.; Pulsipher M.; Boyer M.W.; August K.J.; Myers G.D.; Awasthi R.; Waldron E.K.; Bubuteishvili-Pacaud L.; Taran T.; Cota M.; Lun Tam C.S.; Jäger U.; Foley R.; Borchmann P.; Schuster S.J.; Waller E.K.; 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. <i>HemaSphere</i> . 2018;2:522 |
| 13. | Shaefer 2019 | PUNKTY KOŃCOWE | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | 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.; William B.M. Cytopenias after Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T) Infusion; Patterns and Outcomes. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2019;25:S171 |
| 14. | Brak autora 2018 | METODYKA | Praca pogładowa | Brak informacji o autorach. Value in Using CAR T Cells for DLBCL. <i>Cancer Discov</i> . 2018 Feb;8(2):131-132. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-179. Epub 2017 Dec 15. |
| 15. | CADTH 2018 | METODYKA, INNE | Protokół do przeglądu systematycznego CADTH dotyczącego TIS. | CADTH. Tisagenlecleucel for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma — Project Protocol, Clinical Section |
| 16. | NCT03570892 2018 | METODYKA | Protokół do badania w trakcie rekrutacji | https://clinicaltrials.gov/show/nct03570892 |
| 17. | Pratico 2018 | INNE | Opis procesu produkcji CAR-T | Pratico E.; Lin M.; Golovina T.; Schmitt D.; Acker C.; Majors B.; Rutjens E.; Momonoi Y. Autologous cryopreserved leukapheresis cellular material for chimeric antigen receptor (CAR)-T cell manufacture. <i>Molecular Therapy</i> . 2018;26:290-291 |
| 18. | Schuster 2014 | INNE | Brak nowych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych | Schuster S.J.; Svoboda J.; Nasta S.D.; Porter D.L.; Chong E.A.; Mahnke Y.; Lacey S.F.; Melenhorst J.J.; Chew A.; Shah G.; Hasskarl J.; Litchman M.; Wasik M.A.; Landsburg D.J.; Mato A.R.; Garfall A.L.; Frey N.V.; Marcucci K.T.; Shea J.; McConville H.; Zheng Z.; Levine B.L.; June C.H. Phase II a trial of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed or refractory CD19+ lymphomas. <i>Blood</i> . 2014;124: |
| 19. | Schuster 2017 | INNE | Badanie JULIET, brak nowych wyników do dodania w AK | Schuster S.J.; Bishop R.; Tam C.S.; Waller E.K.; Borchmann P.; McGuirk J.P.; Jaeger 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.; Van Besien K.; Kersten M.J.; Teshima T.; Tobinai K.; Corradini P.; Anak O.; Pacaud L.B.; Del Corral C.; Awasthi R.; Tai F.; Salles G.; Maziarz R.T. Primary analysis of juliet: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma. <i>Blood</i> . 2017;130: |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20. | Schuster 2017 | INNE | Badanie JULIET, brak nowych wyników do dodania w AK | 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 |
| 21. | Schuster 2018b | INNE | Konsensus dotyczący stopniowania CRS, analiza do badania JULIET | Schuster SJ, Maziarz RT, Ericson SG, Rusch ES, Signorovitch J, Romanov VV, Locke FL, Maloney DG. (2018) 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 132(Suppl 1):4190-4190. |
| 22. | Schuster 2019 | METODYKA | Artykuł poglądowy oceniający wyniki terapii CAR-T | Schuster S.J. CD19-directed CAR T cells gain traction. The Lancet Oncology. 2019;20:2-3 |
| 23. | Schwartz 2019 | INNE | List edytorski dotyczący badania JULIET. Brak nowych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych | Schwartz, Jonathan D.: Tisagenlecleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019 Apr 18;380(16):1585-1586. doi: 10.1056/NEJMc1901464 |
| 24. | Singh 2017 | METODYKA | Przegląd niesystematyczny | Singh, Nathan; Shi, Junwei; June, Carl H; Ruella, Marco: Genome-Editing Technologies in Adoptive T Cell Immunotherapy for Cancer. Curr Hematol Malign Rep. 2017 Dec;12(6):522-529. doi: 10.1007/s11899-017-0417-7. |
| 25. | Singh 2019 | PUNKTY KOŃCOWE | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla populacji z DLBCL, ALL i CLL | Singh H.; 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:S260-S261. |
| 26. | Walton 2019 | POPULACJA | Populacja pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną | Walton, Matthew; Sharif, Sahar; Simmonds, Mark; Claxton, Lindsay; Hodgson, Robert Tisagenlecleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in People Aged up to 25 Years: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Pharmacoeconomics. 2019 Apr 13. pii:10.1007/s40273-019-00799-0. doi: 10.1007/s40273-019-00799-0. |
| 27. | Yang 2018 | METODYKA | Analiza wpływu na budżet | Yang H.; Han S.; Chai X.; Wu E.; Abikoff C.; Hao Y.; Ferrusi I.: Budget impact associated with the introduction of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2018;24:S29-S30 |
| 28. | Yang 2018 | METODYKA | Ocena efektywności kosztowej | Yang H.; Qi C.; Zhang J.; El Ouagari K.: cost-effectiveness of tisagenlecleucel for adults with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma : a canadian societal perspective. Value in Health. 2018;21:S44 |

Tabela 93.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (aktualizacja przeszkącenia dla TIS z 2 marca 2020 roku)

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|-----------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29. | Alvi 2019 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z DLBCL i TFL (88%), szpiczakiem plazmocytowym (8%) oraz innymi nieokreślonymi nowotworami (4%) / Wyniki raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Alvi, Raza M; Frigault, Matthew J; Fradley, Michael G; Jain, Michael D; Mahmood, Syed S; Awadalla, Magid; Lee, Dae Hyun; Zlotoff, Daniel A; Zhang, Lili; Drobni, Zsofia D; Hassan, Malek Z O; Bassily, Emmanuel; Rhea, Isaac; Ismail-Khan, Roohi; Mulligan, Connor P; Banerji, Dahlia; Lazaryan, Aleksandr; Shah, B jal D; Rokicki, Adam; Raje, Noopur; Chavez, Julio C; Abramson, Jeremy; Locke, Frederick L; Neilan, Tomas G. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 24;74(25):3099-3108. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.038. |
| 30. | Anand 2019 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z DLBCL i ALL | 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.; Iyer S.P. Comprehensive report of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) associated nonrelapse mortality (CART-NRM) from FAERS. Journal of Clinical Oncology. 2019;37: |
| 31. | Andreadis 2019 | POPULACJA/ NNE | Analiza dodatkowa do JULIET dotycząca oceny skuteczności TIS w zależności od rodzaju uprzednio otrzymanej chemioterapii limfodeplecyjnej | 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.; 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. | Bachanova 2019 | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena zależności między farmakokinetyką, żywotnością, liczbą komórek CAR-T a wyniki skuteczności leczenia TIS w badaniu JULIET | 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.; 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: |
| 33. | Bishop M 2019 | METODYKA | Opis metodyki badania BELINDA | Bishop M; Flinn I; Borchmann P; Jaeger U; Westin J; Hamad N; Purtill D; Greil R; Thomas S; Teshima T; 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: |
| 34. | Brammer J. 2020 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Brammer J.E.; Braunstein Z.; Katapadi A.; Porter K.; Biersmith M.; Guha A.; Smith S.A.; Vasu S.; Haddad D.; Gumina R.; William B.M.; Penza S.; Saad A.; Denlinger N.; Vallakati A.; Baliga R.; Binkley P.; Jaglowski S.; Addison D. Cardiovascular Toxicity and Clinical Outcomes Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Infusion (CART) for Lymphoid Malignancies. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S270 |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35. | Chong 2019 | INTERWENCJA | Stosowanie produktu CAR-T nie spełniającego warunków specyfikacji (produkt "poza specyfikacją") | Chong E.A.; Gerson J.N.; Landsburg D.J.; Nasta S.D.; Svoboda J.; Porter D.L.; Dengel K.; Siegel D.L.; Gilmore J.; Barta S.K.; Levine B.L.; June C.H.; Schuster S.J. Outcomes in aggressive B-cell non-hodgkin lymphomas with anti-CD19 CAR T-cell (CTL019) products not meeting commercial release specifications. <i>Blood</i> . 2019;134: |
| 36. | Denlinger. 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z nawrotowymi/opornymi chłoniakami (brak wskazania rodzajów chłoniaków) | Denlinger N.; Braunstein Z.; Agyeman A.; Purdin Z.; Neal A.; Yucebay F.; Roddy J.; Brammer J.E.; Saad A.; Penza S.; William B.M.; Vasu S.; Huang Y.; Jaglowski S..CAR T-Cell Therapy: Clinical Outcomes, Patient Selection and Financial Metrics with Tisagenlecleucel and Axicabtagene Ciloleucel, a Single Center Experience. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2020;26:S266 |
| 37. | Dickinson 2019 | INNE | Populacja pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) - opis metodyki badania (badanie w trakcie rekrutacji pacjentów) | Dickinson M.; Popplewell L.; Kolstad A.; Ho J.; Teshima T.; Dreyling M.H.; Schuster S.J.; Thieblemont C.; Yateman N.; Lehnhoff K.; Lawniczek T.; Bubuteishvili-Pacaud L.; Fowler N.H. ELARA: A phase II, single-arm, multicenter, open-label trial investigating the efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult patients with refractory/relapsed follicular lymphoma (r/r FL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2019;37: |
| 38. | Dourthe. 2019 | POPULACJA | Populacja pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną | Safety and efficacy of tisagenlecleucel (CTL019) in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents and young adults: The French experience |
| 39. | Gutgarts 2020 | POPULACJA/INTERWENCJA | Populacja pacjentów z NHL (brak wskazania rodzajów NHL) / Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Gutgarts V.; Jain T.; Zheng J.; Maloy M.A.; Ruiz J.D.; Pennisi M.; Jaimes E.A.; Perales M.; Sathick I.J. Renal Effects and Recovery in Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2020;26:S267 |
| 40. | Ibrahim 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z DLBCL (18%) i szpiczakiem plazmocytowym (82%) | Ibrahim U.; Osman K.. Cytopenias Following CAR-T Cell Therapy - a Single Center Experience. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2020;26:S260 |
| 41. | Jaeger 2019 | PUNKTY KOŃCOWE | Ocena poziomu stosowania leczenia immunoglobulinami pacjentów po zastosowaniu TIS (badanie JULIET) | 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.; Maziars R.; Van Besien K.; Kersten M.J.; Wagner-Johnston N.; Kato K.; Corradini P.; Tiwari R.; Forcina A.; Pacaud L.; Bishop M. Intravenous immunoglobulin therapy use in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with tisagenlecleucel in the Juliet trial. <i>Hematological Oncology</i> . 2019;37:505-507 |
| 42. | Khadka 2019 | METODYKA | Praca poglądowa/komentarz | Khadka R.H.; Sakemura R.; Kenderian S.S.; Johnson A.J. Management of cytokine release syndrome: An update on emerging antigen-specific T cell engaging immunotherapies. <i>Immunotherapy</i> . 2019;11:851-857 |
| 43. | Kittai 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Kittai A.S.; Gordon M.J.; Mian A.; Fitzgerald L.; Bishop J.; Stephens D.M.; Nagle S.J.; Hill B.T.; Danilov A.. Comorbidities predict inferior survival in patients receiving CAR T-cell therapy for relapsed/refractory DLBCL: A multicenter retrospective analysis. <i>Blood</i> . 2019;134: |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44. | Kuhn 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Kuhn A.; Roddie C.; Martinez-Cibrian N.; Menne T.F.; Linton K.; Lugthart S.; Chaganti S.; Sanderson R.; Marzolini M.A.V.; Norman J.; Osborne W.; Radford J.; Robinson S.; Malladi R.; Patten P.E.M.; O'Reilly M.A.; Saif M.; Shenton G.; Bloor A.; Rowntree C.J.; Irvine D.A.; Stewart O.; Ardavan A.; Robinson K.; Pagliuca A.; Bowles K.M.; Collins G.P.; Johnson R.; McMillan A.K.. Real-world data of high-grade lymphoma patients treated with CD19 CAR-T in England. <i>Blood</i> . 2019;134: |
| 45. | Lin 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | 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.; Giralt 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.; 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. <i>Blood</i> . 2019;134 |
| 46. | Maloney 2019 | INNE | Forma publikacji: Przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego | Maloney D.G.; Liu F.F.; Nientker L.; Alleman C.; Hutton B.; Garcia J.. Systematic literature review of the clinical evidence in relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma. <i>Blood</i> . 2019;134: |
| 47. | Maziarz 2020 | PUNKTY KOŃCOWE | Jakość życia oceniana w ramach FACT i SF-36. Brak możliwości porównania z AXI-CEL. | Maziarz, Richard T; Waller, Edmund K; Jaeger, Ulrich; Fleury, Isabelle; McGuirk, Joseph; Holte, Harald; Jaglowski, Samantha; Schuster, Stephen J; Bishop, Michael R; Westin, Jason R; Mielke, Stephan; Teshima, Takanori; Bachanova, Veronika; Foley, Stephen R; Borchmann, Peter; Salles, Gilles A; Zhang, Jie; Tiwari, Ranjan; Pacaud, Lida B; Ma, Qiufei; Tam, Constantine S. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Blood Adv</i> . 2020 Feb 25;4(4):629-637. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001026. |
| 48. | Maziarz 2019 | INNE | Analiza post-hoc badania JUIET oceniająca CRS i neurotoksyczność w zależności od zaawansowania choroby | Maziarz R.T.; Schuster S.J.; Ericson S.G.; Rusch E.S.; Signorovitch J.; Li J.; Romanov V.V.; Maloney D.G.; 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. <i>Hematological Oncology</i> . 2019;37:307 |
| 49. | Paillassa 2019 | INTERWENCJA | Analiza dotycząca porównania kryteriów włączenia do leczenia terapią CAR-T w jednym z ośrodków z charakterystyką pacjentów wnioskujących o leczenie CAR-T (analiza łączna dla AXI-CEL i TIS) | Paillassa J.; Di Blasi R.; Chevret S.; Bernard S.; Darmon M.; Meignin V.; Deau-Fischer B.; Camus V.; Casasnovas R.-O.; Cartron G.; Chaoui D.; Delwail V.; Feugier P.; Fornecker L.M.; Gyan E.; Haioun C.; Kuhnowski F.; Malfuson J.V.; Marolleau J.-P.; Morel V.; Damaj G.; Quinquenel A.; Rigaudeau S.; Salanoubat C.; Salmeron G.; Sibon D.; Azoulay E.; Berquier M.; Thieblemont C. CD19 CAR T-cell therapy in patients with relapse/refractory DLBCL: Retrospective analysis of the eligibility criteria. <i>Blood</i> . 2019;134: |
| 50. | Paillassa 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Paillassa J.; Vercellino L.; Di Blasi R.; Bernard S.; Moatti H.; Bommier C.; Guerra M.; Meignin V.; Chevret S.; Thieblemont C. Impact of bridging chemotherapy on clinical outcomes of CD19 CAR T therapy in relapse/refractory diffuse large B-cell lymphoma in real world experience. <i>Blood</i> . 2019;134: |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51. | Schuster 2019 | INNE | Analiza dodatkowa do JULIET dotycząca występowania CRS w zdefiniowanych grupach wiekowych lub ze względu na stosowanie wcześniej chemioterapii limfodeplecyjnej | Schuster S.; Maziarz R.; Ericson S.; Rusch E.; Signorovitch J.; Li J.; Romanov V.; Locke F.; 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. <i>HemaSphere</i> . 2019;3:104-105 |
| 52. | Sen 2019 | INNE | Analiza obejmująca wyniki badania JULIET (brak nowszych wyników do dodania w AK) | Sen P.; Saadeh B.; Loh E. PCN30 ROLE OF CAR-T CELLS THERAPY IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). <i>Value in Health</i> . 2019;22:S440-S441 |
| 53. | Singh 2019 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z DLBCL, ALL i CLL | Singh H.; 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. <i>Supportive Care in Cancer</i> . 2019;27:S260-S261 |
| 54. | Thieblemont 2019 | INTERWENCJA | Wyniki raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Thieblemont C.; Le Gouill S.; Di Blasi R.; Cartron G.; Morschhauser F.; Bachy E.; Paillassa J.; Bernard S.; Tessoulin B.; Gastine T.; Fegueux N.; Kanouni T.; Manier S.; Sesques P.; Houot R.; Haouin C.; Tilly H.; 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. <i>Hematological Oncology</i> . 2019;37:301 |
| 55. | Westin 2019 | METODYKA | Opis metodyki badania BELINDA | Westin J.; Bishop M.; Flinn I.; Borchmann P.; Jaeger U.; Gu J.; Andreola G.; Pacaud L.; 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. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> . 2019;19:S270-S271 |
| 56. | Westin 2019 | INNE | Analiza dodatkowa do badania JULIET dotycząca skuteczności w zależności od np. poziomu dehydrogenazy laktowej. | 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.; Mieke S.; Teshima T.; Schuster S.J.; Bachanova V.; Maziarz 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.; 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. <i>Blood</i> . 2019;134: |
| 57. | Wudhikarn 2020 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | 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.; Perales M. Infectious Complications in Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma after CD-19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2020;26:S326 |
| 58. | Zettler 2019 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Zettler M.E.; Feinberg B.A.; Phillips E.G.; Klink A.J.; Mehta S.; Gajra A. Real-world analysis of adverse events associated with car T-cell therapy among adults age <U+2265>65 years. <i>Blood</i> . 2019;134: |

Tabela 94.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (aktualizacja przeszkucie dla TIS z 6 października 2020 roku)

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|-------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 59. | Ali 2020 | METODYKA | Praca pogładowa | Ali, S.; Kjekken, R.; Niederlaender, C.; Markey, G.; Saunders, T.S.; Opsata, M.; Moltu, K.; Bremnes, B.; Gronevik, 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.; Pignatti, F. The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Oncologist. 2020;25:e321-e327 |
| 60. | Apap Mangion 2020 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Apap Mangion, S.; Inam, S.; Sokolov, E.; Hadden, R.; Benjamin, R.; Potter, V.; Kuhn, A.; Sanderson, R. Real world clinical features and management of neurotoxicity in CD19 targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for high grade lymphoma with off-label use of anakinra European Journal of Neurology. 2020;27:94 |
| 61. | Awasthi 2020 | PUNKTY KONCOWE | Ocena farmakokinetyki oraz immunogeniczności leczenia TIS | Awasthi, R.; Pacaud, L.; Waldron, E.; Tam, C.S.; Jäger, 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, Ö.; Del Corral, C.; Chu, J.; Gershgorin, I.; Pruteanu-Malinici, I.; Chakraborty, A.; Mueller, K.T.; Waller, E.K. Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL Blood Advances. 2020;4:560-572 |
| 62. | Bachanova 2020 | INNE | Opracowanie dotyczące analizy sposobu selekcji pacjentów do terapii CAR-T | Bachanova, V.; Perales, M.-A.; Abramson, J.S. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy Blood Reviews. 2020;40: |
| 63. | Bailen 2020 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Bailen, R.; Oarbeascoa, G.; Pion, M.; Monsalvo, S.; Carbonell, D.; Perez-Corral, A.; Perez-Balsera, G.; Gomez-Fernandez, I.; Munoz, C.; Sabell, S.; Bastos-Oreiro, M.; Dorado, N.; Gomez-Centurion, I.; Arzuaga-Mendez, J.; Rubio, E.; Lopez-Esteban, R.; Correa-Rocha, R.; Martinez-Laperche, C.; Buno, I.; Anguita, J.; Diez-Martin, J.L.; Kwon, M. Multi-technique follow-up of lymphoma patients undergoing commercial car-t cell therapy: Experience from a single centre HemaSphere. 2020;4:692 |
| 64. | Bernard 2020 | INTERWENCJA | Wyn ki dotyczące całkowitej objętości metabolicznej guza raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Bernard, S.; Vercellino, L.; Bodet-Millin, C.; Chevret, S.; Kanoun, S.; Gastinne, T.; Di Blasi, R.; Galli, E.; Kraeber-Bodere, F.; Tessoulin, B.; Moatti, H.; Ysebaert, L.; Le Gouill, S.; Thieblemont, C. TMTV correlates with early progression (EP) after CD19 CAR t-cell therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r DLBCL). HemaSphere. 2020;4:696-697 |
| 65. | Bucklein 2020 | INTERWENCJA | Wyn ki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Bucklein, V.; Blumenberg, V.; Schmidt, C.; Rejeski, K.; Ruzicka, M.; Muller, N.; Reischer, A.; Busch, G.; Von Baumgarten, L.; Wagner, B.; Humpe, A.; Tischer, J.; Stemmler, H.-J.; Stemmler, H.-J.; Von Bergwelt, M.; Subklewe, M. Cd19 car t-cell therapy for relapsed/ refractory diffuse large b-cell lymphoma-the munich real life experience HemaSphere. 2020;4:699-700 |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 66. | Cai 2020 | METODYKA | Przegląd systematyczny | Cai, Changjing; Tang, Diya; Han, Ying; Shen, Edward; Ahmed, Omar Abdihamid; Guo, Cao; Shen, Hong; Zeng, Shan. A comprehensive analysis of the fatal toxic effects associated with CD19 CAR-T cell therapy. Aging (Albany NY). 2020 Sep 24;12. doi: 10.18632/aging.104058. |
| 67. | Chong 2020 | INTERWENCJA | Stosowanie produktu CAR-T nie spełniającego warunków specyfikacji (produkt "poza specyfikacją") | Chong, E.A.; Levine, B.L.; Schuster, S. Clinical outcomes for anti-CD19 CAR T cell (CTL019) products not meeting commercial release specifications Cytotherapy. 2020;22:S29 |
| 68. | Fischer 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów leczona AXI CEL lub TIS. Brak informacji o rodzaju NHL | Fischer, A.; Li, A. CAR T-cell therapy associated ocular adverse events reported to the food and drug administration Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2020;61: |
| 69. | Goto 2020 | INNE | Analiza dodatkowa badania JULIET dotycząca podgrupy pacjentów z Japonii | Goto, Hideki; Makita, Shinichi; Kato, Koji; Tokushige, Kota; Fujita, Taizo; Akashi, Koichi; Izutsu, Koji; Teshima, Takanori. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Int J Clin Oncol. 2020 Sep;25(9):1736-1743. doi: 10.1007/s10147-020-01699-6. Epub 2020 May 24. |
| 70. | Guha 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów bez podanej informacji o rodzaju chłoniaków | Guha, A.; Addison, D.; Ghosh, A.; Roddie, C.; de Lima, M.; Al-Kindi, S.; Oliveira, G. Cardiovascular events associated with car-t therapy (analysis of the FDA adverse events reporting system) Journal of the American College of Cardiology. 2020;75:332 |
| 71. | Halford 2020 | METODYKA/POPULACJA | Przegląd systematyczny dotyczący stosowania TIS w populacji pacjentów z ALL | Halford, Zachery; Anderson, Mary Kate; Bennett, Lunawati L; Moody, Jonathan Tisagenlecleucel in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review of the Literature and Practical Considerations. Ann Pharmacother. 2020 Aug 7:1060028020948165. doi: 10.1177/1060028020948165. |
| 72. | Halim 2020 | METODYKA | Praca poglądowa | Halim, L.; Maher, J. CAR T-cell immunotherapy of B-cell malignancy: the story so far. Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy. 2020;8: |
| 73. | Kuhn1 2020 | INTERWENCJA | Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Kuhn1, A.; Roddie, C.; Tholouli, E.; Menne, T.; Linton, K.; Lugthart, S.; Changanti, S.; Kirkwood, A.; Sanderson, R.; O'Reilly, M.; Norman, J.; Osborne, W.; Patel, A.; Chavda, N.; Malladi, R.; Jones, C.; Patten, P.; Neill, L.; Martinez-C brian, N.; Smith, K.; Radford, J.; Robinson, S.; Iyengar, S.; Latif, A.-L.; Burton, C.; Uttenthal, B.; Stewart, O.; Marzolini, M.; Townsend, W.; Ardesna, K.; Ardavan, A.; Robinson, K.; Pagliuca, T.; Bowles, K.; Collins, G.; Johnson, R.; McMillan, A. Outcome of high-grade lymphoma patients treated with cd19 car-t-updated real-world experience in the UK HemaSphere. 2020;4:81-82 |
| 74. | Mackenzie 2020 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Mackenzie, S.; Neill, L.; Lynch, D.; Saloojee, Z.; Marzolini, M.; Rees, J.; Hyare, H.; Chandratheva, A.; Sanchez, E.; Ardesna, K.; Townsend, W.; Cwynarski, K.; Hughes, C.; Mure, L.; Sablayan, J.; Peggs, K.; Roddie, C.; O'Reilly, M. High-grade neurological toxicity following CD19 car-t therapy: Outcomes from a single centre experience HemaSphere. 2020;4:699 |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|-------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 75. | Maziarz 2020 | INNE | Badanie JULIET. Brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych | Maziarz, Richard T; Schuster, Stephen J; Romanov, Vadim V; Rusch, Elisha S; Li, Junlong; Signorovitch, James E; Maloney, David G; Locke, Frederick L. Grading of neurological toxicity in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. <i>Blood Adv.</i> 2020 Apr 14;4(7):1440-1447. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001305. |
| 76. | NA 2020 | METODYKA | Praca poglądowa | Tisagenlecleucel for B-cell cancers. <i>Aust Prescr.</i> 2020 Feb;43(1):30-31. doi: 10.18773/austprescr.2019.077. Epub 2019 Dec 17. |
| 77. | Oluwole 2020 | INNE | List do redakcji dotyczący publikacji Oluwole 2020 | Oluwole, Olalekan O; Jansen, Jeroen P; Lin, Vincent W; Chan, Keith; Keeping, Sam; Navale, Lynn; Locke, Frederick L. Response to Letter to Editor Regarding "Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma". <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2020 Sep 18:S1083-8791(20)30598-X. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.009. |
| 78. | Rubio Lopes-Garcia 2020 | POPULACJA | Populacja pacjentów obejmująca łącznie chorych z różnymi wskazaniami (DLBCL, PMBCL, CLL, TMZL, FL) | Rubio Lopes-Garcia, L.; Vinal Lozano, D.; Bachmeier, C.; Shah, B.D.; Nishihori, T.; Khimani, F.; Davila, M.L.; Lazaryan, A.; Pinilla-Ibarz, J.; Locke, F.L.; Chavez, J.C.; Jain, M. Outcomes of anti-CD19 CAR-t cell therapy for transformed non follicular lymphoma <i>HemaSphere.</i> 2020;4:695 |
| 79. | Schuster 2020 | INNE | Badanie JULIET. Brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych | Schuster, Stephen J; Maziarz, Richard T; Rusch, Elisha S; Li, Junlong; Signorovitch, James E; Romanov, Vadim V; Locke, Frederick L; Maloney, David G. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. <i>Blood Adv.</i> 2020 Apr 14;4(7):1432-1439. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001304. |
| 80. | Wright 2020 | INTERWENCJA | Analiza dotycząca porównania stosowania radioterapii z różnymi wskazaniami przed infuzją CAR-T | Wright, C.; Anstadt, E.; Baron, J.; LaRiviere, M.; LaRose, M.; Landsburg, D.; Svoboda, J.; Nasta, S.; Gerson, J.; Barta, S.; Chong, E.; Schuster, S.; Paydar, I.; Maity, A.; Plastaras, J. Impact of Radiotherapy on Hospitalization Burden Surrounding Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.</i> 2020;108:E51-E52 |
| 81. | Wright 2020 | INTERWENCJA | Analiza dotycząca porównania stosowania radioterapii z brakiem stosowania radioterapii przed infuzją CAR-T | Wright, Christopher M; LaRiviere, Michael J; Baron, Jonathan A; Uche, Chibueze; Xiao, Ying; Arscott, W Tristram; Anstadt, Emily J; Barsky, Andrew R; Miller, David; LaRose, Meredith I; Landsburg, Daniel J; Svoboda, Jakub; Nasta, Sunita D; Gerson, James N; Barta, Stefan K; Chong, Elise A; Schuster, Stephen J; Paydar, Ima; Maity, Amit; Plastaras, John P. Bridging Radiation Therapy Before Commercial Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2020 Sep 1;108(1):178-188. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.014. Epub 2020 May 22. |
| 82. | Wudhikarn 2020 | INTERWENCJA | Wyniki bezpieczeństwa raportowane łącznie dla pacjentów leczonych AXI-CEL oraz TIS | Wudhikarn, K.; Palomba, M.L.; Pennisi, M.; Garcia-Recio, M.; Flynn, J.R.; Devlin, S.M.; Afuye, A.; Silverberg, M.L.; Maloy, M.A.; Shah, G.L.; Scordo, M.; Dahi, P.B.; Sauter, C.S.; Batlevi, C.L.; Santomasso, B.D.; Mead, E.; Seo, S.K.; Perales, M.-A. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma <i>Blood Cancer Journal.</i> 2020;10: |

| Lp. | Akronim | Przyczyna | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|--------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 83. | Zettler 2020 | PUNKTY KOŃCOWE | Dane dotyczące bezpieczeństwa raportowane w formie liczby przypadków AE | Zettler, Marjorie E; Feinberg, Bruce A; Phillips, Eli G Jr; Klink, Andrew J; Mehta, Sonam; Gajra, Ajeet. Real-world adverse events associated with CAR T-cell therapy among adults age<U+202F><U+2265><U+202F>65<U+202F>years. J Geriatr Oncol. 2020 Aug 11:S1879-4068(20)30145-4. doi: 10.1016/j.jgo.2020.07.006. |

A.3. Przeszukanie dla SoC

A.3.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 95.
Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie MEDLINE (przez PubMed) – aktualizacja od roku 2017

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------|----------------------------------------------------|--------|
| #1 | "Diffuse Large-Cell Lymphoma" | 863 |
| #2 | "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] | 20 176 |
| #3 | DLBCL | 27 997 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 28 255 |
| #5 | "primary mediastinal large B-cell lymphoma" | 289 |
| #6 | "primary mediastinal large B-cell lymphoma" [Mesh] | 1 |
| #7 | PMBCL | 139 |
| #8 | #5 OR #6 OR #7 | 362 |
| #9 | "transformed follicular lymphoma" | 100 |
| #10 | "transformed follicular lymphoma" [Mesh] | 0 |
| #11 | TFL | 792 |
| #12 | #9 OR #10 OR #11 | 868 |
| #13 | "high-grade B-cell lymphoma" | 399 |
| #14 | "high-grade B-cell lymphoma" [Mesh] | 0 |
| #15 | HGBCL | 13 |
| #16 | #13 OR #14 OR #15 | 401 |
| #17 | #4 OR #8 OR #12 OR #16 | 29 370 |
| #18 | Rituximab[Mesh] | 15 225 |
| #19 | Rituximab | 25 046 |
| #20 | #18 OR #19 | 25 046 |
| #21 | "salvage therapy" | 18 239 |
| #22 | "rescue therapy" | 3180 |
| #23 | "salvage therapies" | 543 |
| #24 | "rescue therapies" | 331 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|
| #25 | "palliative therapy" | 1958 |
| #26 | "palliative therapies" | 231 |
| #27 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 | 100 167 |
| #28 | #17 AND #20 AND #27 | 241 |
| #29 | #17 AND #20 AND #27 Filters:from 2017/9/1 - 3000/12/12 | 59 |
| Data przeszukania: 8.02.2021 roku | | |

Tabela 96.
Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie Embase – aktualizacja od roku 2017

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------|------------------------------------------------------------------|--------|
| #1 | 'diffuse large b cell lymphoma' AND [embase]/lim | 26 632 |
| #2 | 'diffuse large b cell lymphoma'/exp AND [embase]/lim | 13 639 |
| #3 | dlbcl AND [embase]/lim | 16 979 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 16 979 |
| #5 | 'primary mediastinal large b-cell lymphoma' AND [embase]/lim | 608 |
| #6 | 'primary mediastinal large b-cell lymphoma'/exp AND [embase]/lim | 0 |
| #7 | pmbcl AND [embase]/lim | 458 |
| #8 | #5 OR #6 OR #7 | 898 |
| #9 | 'transformed follicular lymphoma AND [embase]/lim | 243 |
| #10 | 'transformed follicular lymphoma/exp AND [embase]/lim | 15 |
| #11 | tfl AND [embase]/lim | 890 |
| #12 | #9 OR #10 OR #11 | 1067 |
| #13 | 'high-grade b-cell lymphoma' AND [embase]/lim | 667 |
| #14 | hgbcl AND [embase]/lim | 67 |
| #15 | #13 OR #14 | 691 |
| #16 | #4 OR #8 OR #12 OR #15 | 31 337 |
| #17 | 'rituximab' AND [embase]/lim | 84 980 |
| #18 | 'rituximab'/exp AND [embase]/lim | 81 425 |
| #19 | #17 OR #18 | 84 980 |
| #20 | 'salvage therapy' AND [embase]/lim | 34 394 |
| #21 | 'salvage therapy'/exp AND [embase]/lim | 30 531 |
| #22 | 'salvage therapies' AND [embase]/lim | 1079 |
| #23 | 'rescue therapy' AND [embase]/lim | 5702 |
| #24 | 'rescue therapy'/exp AND [embase]/lim | 19 |
| #25 | 'rescue therapies' AND [embase]/lim | 572 |
| #26 | 'palliative therapy' AND [embase]/lim | 95 205 |
| #27 | 'palliative therapy'/exp AND [embase]/lim | 94 399 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------|
| #28 | 'palliative therapies' AND [embase]/lim | 358 |
| #29 | #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 | 133 939 |
| #30 | #16 AND #19 AND #29 | 792 |
| #31 | #16 AND #19 AND #29 AND [1-9-2017]/sd | 318 |
| Data przeszukania: 8.02.2021 roku | | |

Tabela 97.
Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie Cochrane – aktualizacja od roku 2017

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------|----------------------------------------------------------------------|--------|
| #1 | "Diffuse Large B-Cell Lymphoma" | 1487 |
| #2 | MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees | 413 |
| #3 | DLBCL | 987 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 1552 |
| #5 | "Primary mediastinal large B-cell lymphoma" | 95 |
| #6 | PMBCL | 34 |
| #7 | #5 OR #6 | 109 |
| #8 | "Transformed Follicular Lymphoma" | 78 |
| #9 | TFL | 55 |
| #10 | #8 OR #9 | 126 |
| #11 | „High Grade B-Cell Lymphoma” | 123 |
| #12 | HGBCL | 0 |
| #13 | #11 OR #12 | 123 |
| #14 | #4 OR #7 OR #10 OR #13 | 1684 |
| #15 | rituximab | 4959 |
| #16 | MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees | 1285 |
| #17 | #15 OR #16 | 4959 |
| #18 | 'salvage therapy' | 3425 |
| #19 | MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees | 605 |
| #20 | 'salvage therapies' | 431 |
| #21 | MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees | 605 |
| #22 | 'rescue therapy' | 9697 |
| #23 | 'rescue therapies' | 756 |
| #24 | 'palliative therapy' | 6576 |
| #25 | MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees | 1622 |
| #26 | 'palliative therapies' | 647 |
| #27 | #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 | 19 643 |
| #28 | #14 AND #17 AND #27 | 108 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| #29 | #14 AND #17 AND #27 with Cochrane Library publication date from Sep 2017 to present | 47 |
| Data przeszukania: 8.02.2021 roku | | |

Tabela 98.

Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie MEDLINE (przez PubMed) – aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w ramach AKL Kymriah [110]

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #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)))))) | 99 |
| #2 | (R-DHAP) OR ((((((Rituximab[Mesh] OR Rituximab)) AND((Dexamethasone[Mesh] OR Dexamethasone)) AND ((Cytarabine[Mesh] OR Cytarabine)) AND ((Cisplatin[Mesh] OR Cisplatin)) | 89 |
| #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)) | 4 |
| #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)) | 206 |
| #5 | (R-IVE) OR ((((((Rituximab[Mesh] OR Rituximab)) AND((Ifosfamide[Mesh] OR Ifosfamide)) AND ((Etoposide[Mesh] OR Etoposide)) AND ((Epirubicin[Mesh] OR Epirubicin)) | 7 |
| #6 | (R-Gem-Ox) OR ((((((Rituximab[Mesh] OR Rituximab)) AND((gemcitabine[Supplementary Concept] OR Gemcitabine)) AND((Oxaliplatin[Mesh] OR Oxaliplatin)) | 24 |
| #7 | (ESHAP) OR (((Etoposide[Mesh] OR Etoposide)) AND((Methylprednisolone Acetate[Mesh] OR MethylprednisoloneAcetate)) AND ((Cytarabine[Mesh] OR Cytarabine)) | 154 |
| #8 | (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)))))) | 3712 |
| #9 | (R-GDP) OR ((((((Rituximab[Mesh] OR Rituximab)) AND((gemcitabine[Supplementary Concept] OR Gemcitabine)) AND((Dexamethasone[Mesh] OR Dexamethasone)) AND ((Cisplatin[Mesh] OR Cisplatin)))))) | 25 |
| #10 | (R-ESHAP) OR ((((((Rituximab[Mesh] OR Rituximab)) AND((Etoposide[Mesh] OR Etoposide)) AND ((MethylprednisoloneAcetate[Mesh] OR Methylprednisolone acetate)) AND((Cytarabine[Mesh] OR Cytarabine)) AND ((Cisplatin[Mesh] OR Cisplatin)) | 15 |
| #11 | ("pixantrone" [Supplementary Concept] OR Pixantrone | 108 |
| #12 | GMALL | 70 |
| #13 | ((Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse[Mesh] OR (DiffuseLarge-Cell Lymphoma" OR DLBCL))) | 28251 |
| #14 | ((("Recurrence"[Mesh] OR recurren*) OR refractor*) ORrelaps* | 945 737 |
| #15 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #12 | 4233 |
| #16 | #13 AND #15 | 2718 |
| #17 | #14 AND #16 | 774 |
| #18 | #14 AND #16 Filters: from 2020/3/1 - 3000/12/12 | 83 |
| Data przeszukania: 5.02.2021 roku | | |

Tabela 99.

Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie Embase – aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w ramach AKL Kymriah [110]

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #1 | 'r ice' OR (('rituximab'/exp OR rituximab) AND ('ifosfamide'/exp OR ifosfamide) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin OR 'carboplatin'/exp OR carboplatin) AND ('etoposide'/exp OR etoposide)) | 1704 |
| #2 | 'r-dhap' OR (('rituximab'/exp OR rituximab') AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone) AND ('cytarabine'/exp OR cytarabine) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin)) | 1471 |
| #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)) | 221 |
| #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)) | 3285 |
| #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)) | 79 |
| #6 | 'r-gdp' OR (('rituximab'/exp OR rituximab') AND (gemcitabine'/exp OR gemcitabine) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin)) | 487 |
| #7 | 'r-ive' OR (('rituximab'/exp OR rituximab') AND ('ifosfamide'/exp OR ifosfamide) AND ('etoposide'/exp OR etoposide) AND ('epirubicin'/exp OR epirubicin)) | 258 |
| #8 | 'r-gem-ox' OR (('rituximab'/exp OR rituximab') AND (gemcitabine'/exp OR gemcitabine) AND ('oxaliplatin'/exp OR oxaliplatin)) | 616 |
| #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)) | 14 629 |
| #10 | 'eshap' OR (('etoposide'/exp OR etoposide) AND ('methylprednisolone acetate'/exp OR methylprednisolone acetate) AND ('cytarabine'/exp OR cytarabine) AND ('cisplatin'/exp OR cisplatin)) | 414 |
| #11 | 'pixantrone'/exp OR pixantrone | 277 |
| #12 | gmall | 319 |
| #13 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #12 | 17 679 |
| #14 | 'diffuse large-cell lymphoma'/exp OR 'diffuse large-cell lymphoma' OR dlbcl | 32 132 |
| #15 | #13 AND #14 | 7472 |
| #16 | 'relapse'/exp OR 'recurrent disease'/exp OR relaps* OR recurren* OR refractor* | 1 458 881 |
| #17 | #15 AND #16 | 2882 |
| #18 | #17 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) | 1756 |
| #19 | #18 AND [embase]/lim NOT (([embase]/lim AND [medline]/lim) | 937 |
| #20 | #18 AND [embase]/lim NOT (([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [1-3-2020]/sd | 113 |
| Data przeszukania: 5.02.2021 roku | | |

Tabela 100.

Wynik wyszukiwania badań dla SoCw bazie Cochrane – aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w ramach AKL Kymriah [110]

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| #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 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #2 | 'r(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)) | 51 |
| #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)) | 26 |
| #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)) | 44 |
| #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")) | 1010 |
| #10 | (ESHAP) OR ((("Etoposide"[Mesh]) OR Etoposide)) AND(("Methylprednisolone Acetate"[Mesh]) OR "Methylprednisolone Acetate")) AND ((Cytarabine"[Mesh]) OR Cytarabine)) | 54 |
| #11 | pixantrone | 42 |
| #12 | GMALL | 16 |
| #13 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #12 | 1231 |
| #14 | ((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]) OR ("Diffuse Large B-Cell Lymphoma' OR DLBCL)) | 1483 |
| #15 | #13 AND #14 | 673 |
| #16 | ((("Recurrence"[Mesh]) OR recurren*) OR refractor*) OR relaps* | 114 414 |
| #17 | #15 AND #16 | 251 |
| #18 | #15 AND #16 with Cochrane L brary publication date from Mar 2020 to Mar 2021 | 14 |
| Data przeszukania: 5.02.2021 roku | | |

A.3.2. Wynik aktualizacji

Dla komparatora (SoC) podstawą było przeszukanie systematyczne (SLR, ang. *systematic literature review*) opisane w materiałach opublikowanych przez brytyjską agencję HTA (NICE) [4]. Podmiot składający komplet dokumentów do NICE (firma Kite i Gilead) przeprowadził systematyczny przegląd literatury dla chemioterapii i immunochemioterapii stosowanej w DLBCL. Wynikiem tego procesu była identyfikacja badań:

- o wysokiej heterogeniczności, dla których praktycznie niemożliwe byłoby wyciągnięcie jednoznacznych wniosków,
- gdzie różnice pomiędzy populacjami tych badań a populacją z badania ZUMA-1 dla AXI-CEL także były znaczne – większość odnalezionych badań obejmowała chorych po niepowodzeniu

leczenia 1. linii, podczas gdy chorzy z badania dla AXI-CEL stanowili populację o dłuższej historii leczenia.

Wnioskiem z przeprowadzonego SLR było uznanie, że przeprowadzenie jakichkolwiek porównań dla AXI-CEL i SoC w oparciu o te badania byłoby niezwykle trudne, a jego wiarygodność niska. Wskazano natomiast, że znacznie bardziej odpowiednim podejściem będzie porównanie z historyczną grupą kontrolną dostępną w ramach badania SCHOLAR-1, które stanowi retrospektywną analizę indywidualnych danych 636 pacjentów biorących udział w 2 badaniach obserwacyjnych (MDACC i IA/MC) i w 2 badaniach klinicznych z randomizacją (LY.12 i CORAL). Przyjęte podejście zostało zaakceptowane przez NICE.

W lutym 2021 roku przeprowadzono aktualizację opisanego powyżej przeglądu w oparciu o dwa przeszukania baz informacji medycznej:

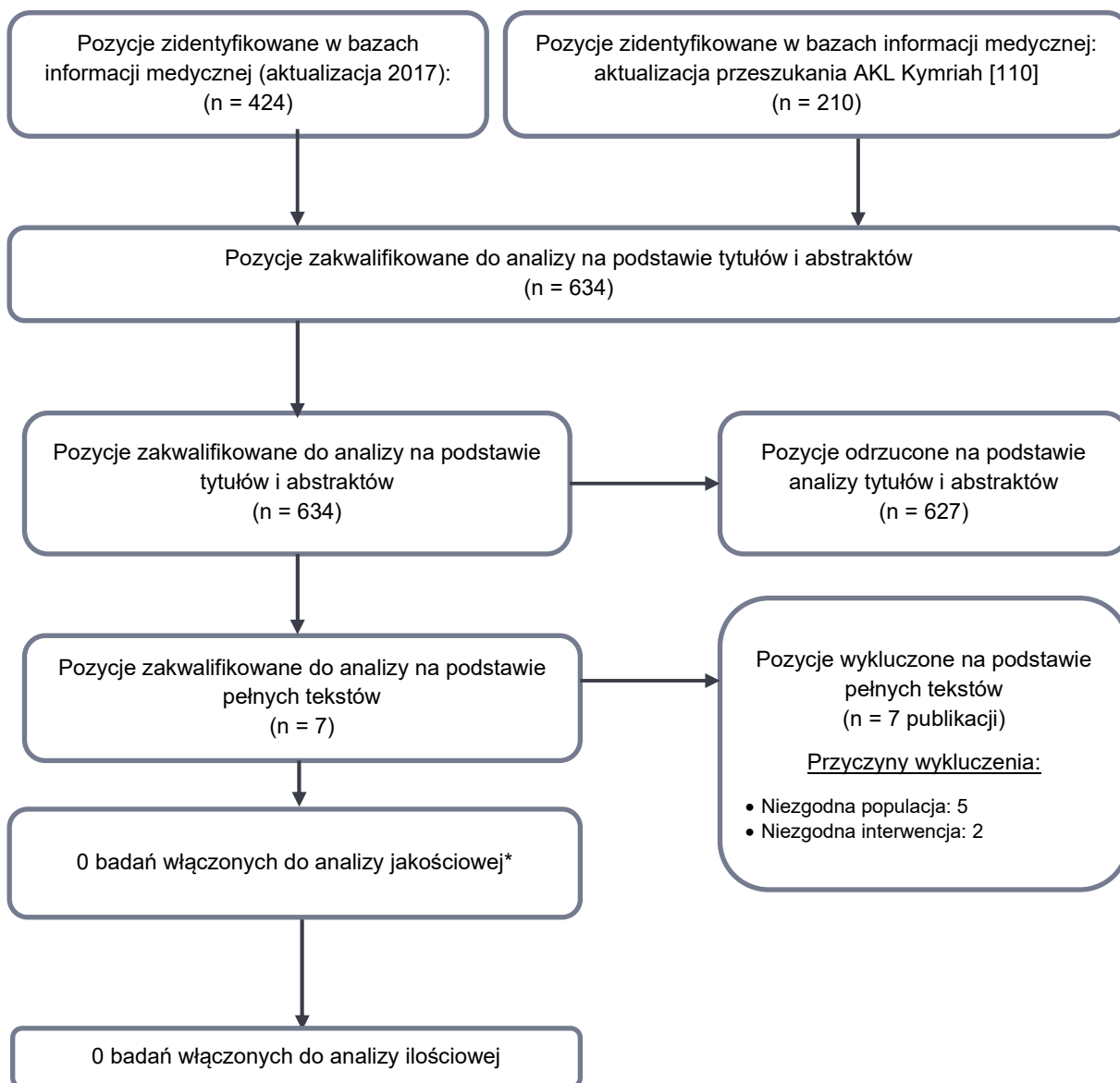
- przeszukanie aktualizacyjne (Aneks A.3.1, Tabela 95, Tabela 96, Tabela 97) od września 2017 roku obejmujące wyszukiwanie badań:
 - (P) przeprowadzonych w populacji pacjentów z nawrotowymi/opornymi postaciami DLBCL, TFL, HGBCL i PMBCL, którzy przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego,
 - (I, C) dla refundowanych w Polsce terapii ratunkowych (*salvage therapy*) zawierających rytuksymab, który zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinien stanowić składową stosowanego protokołu leczenia [111, 112],
 - (O) oceniających ich skuteczność lub bezpieczeństwo,
 - (S) w postaci prób klinicznych (z i bez randomizacji) oraz badań obserwacyjnych opublikowanych w formie pełnotekstowej lub doniesienia konferencyjnego;
- przeszukanie aktualizacyjne (Aneks A.3.1, Tabela 98, Tabela 99, Tabela 100) przeglądu systematycznego opublikowanego w ramach oceny AOTMiT dla produktu leczniczego Kymriah w DLBCL [110].

Przeprowadzono selekcję 634 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 7 pozycji bibliograficznych. Spośród nich 5 badań wykluczono z powodu niezgodnej populacji (włączania pacjentów w wyłącznie 2. linii terapii) a 2 badania z powodu niezgodnej interwencji (ocena schematów chemio-immunoterapii nierefundowanych w Polsce, np. zawierających lenalidomid i bortezomib (Rysunek 5, Tabela 101)).

W toku prac zidentyfikowano także opublikowane na początku 2016 i na początku 2017 roku 2 badania (CORAL ext 1, 2 [113, 114]) obejmujące 266 pacjentów. Próby te stanowią przedłużenie badania CORAL ujętego już we włączonym do analizy klinicznej badaniu SCHOLAR-1 [70], zatem ich uwzględnienie wiązałoby się z potencjalnym ryzykiem dublowania wyników dla części pacjentów. Ponadto, populacja w badaniach CORAL ext 1, 2 obejmuje wyłącznie chorych z DLBCL, przez co jest węższa od populacji docelowej analiz (która oprócz DLBCL obejmuje także TFL, PMBCL, HGBCL) oraz od populacji badania dla SoC SCHOLAR-1 (obejmującej DLBCL, TFL, PMBCL). Wyniki przedłużeń badań CORAL i badania SCHOLAR-1 wskazują na zbliżony wpływ SoC na przeżycie całkowite pacjentów (Tabela 102). W związku z powyższym badania CORAL ext 1, 2 nie zostały włączone do

analizy klinicznej. **Podsumowując, w oparciu o dokumentację NICE, a także aktualny przegląd baz informacji medycznej, badanie SCHOLAR-1 oparte na indywidualnych danych ponad 600 pacjentów jest najlepszym dostępnym źródłem informacji o skuteczności SoC i stanowi podstawę porównania AXI-CEL z SoC.**

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań dla SoC zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukań



*W wyniku przeszukania aktualizacyjnego finalnie nie zakwalifikowano żadnego badania – podstawą porównania AXI-CEL z SoC pozostaje badanie SCHOLAR-1 zidentyfikowane w ramach SLR NICE [4].

Tabela 101.
Badania wykluczone w procesie selekcji doniesień dla SoC

| Autor i rok | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ayers 2020 | Interwencja: oceniano także schematy nierefundowane w Polsce (oparte o lenalidomid lub bortezomib) | Ayers EC, Margolis D, Landsburg DJ, Real World Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.05.008 |
| Kühnl 2020 | Populacja: pacjenci w 2. linii leczenia | Kühnl A, R-GEM-Lenalidomide versus R-GEM-P as second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: results of the UK NRCI phase II randomised LEGEND trial. Ann Hematol, 2020 Jan;99(1):105-112. DOI: 10.1007/s00277-019-03842-4 |
| Chiappell 2019 | Populacja: pacjenci w 2. linii leczenia | Chiappella A., The Addition of Bortezomib to R-DHAP Does Not Improve the Response Pre-Stem Cell Transplantation Compared to Standard R-DHAP in Young Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Preliminary Results of the Phase II Randomized Trial FIL-VERAL12 of the Fondazione Italiana Linfomi. Blood (2019) 134 (Supplement 1): 2025. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2019-130786 |
| Casan 2019 | Populacja: pacjenci w 2. linii leczenia | J. Casan, 2019. R-IVAC SALVAGE THERAPY IN RELAPSED AND REFRACTORY DLBCL, DOI: https://doi.org/10.1002/hon.110_2631 |
| Filliatre-CleMET 2018 | Populacja: pacjenci w 2. linii leczenia | Filliatre-Clement L. Refractory diffuse large B-cell lymphoma after first-line immuno-CT: Treatment options and outcomes. Hematol Oncol 2018 May 2. Online ahead of print. DOI: 10.1002/hon.2512 |
| Nakaya 2019 | Populacja: pacjenci w 2. linii leczenia | Nakaya, A., Fujita, S., Satake, A., Nakanishi, T., Azuma, Y., Tsubokura, Y. Nomura, S. (2019). Trend of salvage treatment in diffuse large B cell lymphoma in the outpatient chemotherapy era. Molecular and Clinical Oncology, 11, 557-562. https://doi.org/10.3892/mco.2019.1930 |
| Tytorenko 2020 | Interwencja: oceniano także schematy nierefundowane w Polsce (bendamustyna + lenalidomid, PEPC ^a) | EHA Library. Tytorenko I. 06/12/20; 298155; PB2241 ANALYSIS OF THE USE OF DIFFERENT CHEMOTHERAPY REGIMENS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RELAPSE AND REFRACTORY DLBCL IN REAL PRACTICE (UKRAINIAN RETROSPECTIVE STUDY) |

A) Prednizolon, etopozyd, prokarbazyna, and cyklofosamid

Tabela 102.
Przeżycie całkowite (OS) dla SoC w badaniach porównania SCHOLAR-1 i CORAL ext

| Punkt końcowy | SCHOLAR-1 [70] | CORAL1 ext i CORAL2 ext [115] |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja | DLBCL, TFL, PMBCL | Wyłącznie DLBCL |
| Mediana okresu obserwacji | bd | 32,8 mies. i 30,1 mies |
| Liczba pacjentów w grupie | 603 | 73 i 193 (266) |
| Mediana OS w mies. [95% CI] | 6,3 mies. [5,9; 7,0] | Wynik dla obu badań: 5,8 mies. [4,7; 7,2] CORAL1 ext: 10 mies. [bd] CORAL2 ext: 4,4 mies. [bd] |

Aneks B. Charakterystyka badań klinicznych

B.1. AXI-CEL

Tabela 103.
Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla AXI-CEL (ZUMA-1)

| ZUMA-1* | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|
| <p>Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie I/II fazy, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL u pacjentów z DLBCL, PMBCL lub DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL) z oporną na leczenie chorobą pomimo zastosowania uprzedniej rekomendowanej terapii</p> <p>I faza (IA): Mediana okresu obserwacji: 8,7 mies., data <i>cut-off</i>: 27 stycznia 2017 roku I/II faza (IA1): Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies., data <i>cut-off</i>: 11 sierpnia 2017 roku I/II faza (IA2): Mediana okresu obserwacji: 27,1 mies., data <i>cut-off</i>: 11 sierpnia 2018 roku I/III faza (IA3): Mediana okresu obserwacji: 39,1 mies., data <i>cut-off</i> (bd)</p> | | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | | |
| <p>1. Potwierdzony histologicznie DLBCL, PMBCL lub TFL wg klasyfikacji WHO z 2008 r., Choroba oporna na leczenie zdefiniowana jako choroba postępująca lub stabilna po ostatniej linii CTH lub progresja/nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy po zastosowaniu ASCT. Wcześniejsza terapia przeciwciałem monoklonalnym anti-CD-20 i schematem chemioterapii zawierającym antracykliny. Co najmniej 1 mierzalna zmiana patologiczna wg zmienionych kryteriów International Working Group. Wiek ≥ 18 lat. ECOG 0 lub 1. Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\mu\text{L}$; Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$. Odpowiednie funkcje serca, nerek, wątroby (stężenie w surowicy: kreatynina $\leq 1,5$ mg/dL; ALT/AST $\leq 2,5$ x górnego limitu normy; bilirubina całkowita $\leq 1,5$ mg/dL; frakcja wyrzutowa serca $\geq 50\%$; brak wysięgu osierdziowego w badaniu echokardiograficznym.</p> | <p>1. Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego stwierdzony na podstawie rezonansu magnetycznego. Radioterapia lub leczenie systemowe na 2 tygodnie przed leukaferazą. Inna choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry <i>in situ</i>). ASCT w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania. Przebyty Allo-SCT. Wcześniejsze leczenie anti-CD19 lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T (CAR-T), z wyjątkiem AXI-CEL.</p> | | |
| Oceniane punkty końcowe | | | |
| I-rzędowy PK | Faza I.: bezpieczeństwo terapii Faza II.: odsetek odpowiedzi obiektywnej w ocenie badacza | | |
| Pozostałe PK | Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji, czas trwania odpowiedzi na leczenie, PFS, OS, bezpieczeństwo terapii, poziom komórek CAR-T we krwi i cytokin w surowicy | | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie – kryteria IWG 2007 • bezpieczeństwo terapii – kryteria NCI CTCAE wersja 4.03 | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Faza badania | Faza 1. | Faza 2. | |
| Liczba włączonych pacjentów | 9 | 111 | |
| Liczba pacjentów, u których zastosowano terapię AXI-CEL | 7 | 101 | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 59 (29–69) | 58 (23–76) | |
| Pacjenci ≥ 65 r.ż. (%) | 43 | 24 | |
| Mężczyźni (%) | 71 | 67 | |
| Rodzaj choroby (%) | DLBCL | 100 | 76 |
| | PMBCL | 0 | 8 |
| | TFL | 0 | 16 |

| ZUMA-1* | | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------|
| Status ECOG (%) | 0 | 57 | 42 |
| | 1 | 43 | 58 |
| Stadium choroby (%) | I lub II | 43 | 15 |
| | III lub IV | 57 | 85 |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0–2 | 71 | 54 |
| | 3 lub 4 | 29 | 46 |
| Status CD19 (%) | negatywny | 29** | 10 ^a |
| | pozytywny | 43** | 90 ^a |
| Liczba wcześniejszych terapii, mediana [IQR] | | 3 [3–4] | 3 [2–4] |
| Wcześniejsze leczenie | 1 linia leczenia | 0 | 3 |
| | 2 linie leczenia | 14 | 28 |
| | ≥3 linie leczenia | 86 | 69 |
| | Pierwotna nawrotowa choroba ^b | 14 | 26 |
| | Oporność na 2 konsekwentne linie leczenia | 14 | 53 |
| | Pierwotnie oporna choroba (%) | 0 | 3 |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne | | 43 | 76 |
| PR jako najlepsza odpowiedź na ostatnią terapię | | 43 | 66 |
| Nawrót po ASCT (%) | | 57 | 21 |
| Interwencja i komparator | | | |
| Schemat badania | AXI-CEL | | |
| Interwencje | <p>AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 2 x 10⁶ limfocytów CAR T anti-CD19/kg m.c. po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m²/dzień i.v. cyklofosfamidu i 30 mg/m²/dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL.</p> <p>Zgodnie z protokołem terapii pomostowa (ang. „bridging therapy”) pomiędzy leukaferezą i terapią limfodeplecyjną nie była dopuszczona</p> | | |
| Kointerwencje | Leczenie zespołu uwalniania cytokin i/lub zdarzeń neurologicznych: tocilizumab (43%); glukokortykoidy (27%) | | |
| Okres leczenia | Jednorazowe podanie AXI-CEL poprzedzone chemioterapią limfodeplecyjną (na 5 dni przed podaniem AXI-CEL); U pacjentów z początkową odpowiedzią na leczenie, u których wystąpiła progresja choroby co najmniej 3 miesiące po podaniu AXI-CEL możliwe było ponowne poddanie terapii AXI-CEL. | | |
| Okres obserwacji | <p>Mediana okresu obserwacji: 8,7 mies. bd co do całego okresu obserwacji – dane na dzień (<i>cutoff</i>) 27 stycznia 2017 roku (IA, I faza)</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. bd co do całego okresu obserwacji – dane na dzień (<i>cutoff</i>) 11 sierpnia 2017 roku (IA1, I/II faza)</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 27,1 mies. bd co do całego okresu obserwacji – dane na dzień (<i>cutoff</i>) 11 sierpnia 2018 roku (IA2, I/II faza)</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 39,1 mies., data <i>cut-off</i> (bd; IA3, I/II faza)</p> | | |

| ZUMA-1* | |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | IID |
| Metoda randomizacji | ND |
| Zaślepienie | ND |
| Kierunek badania | Prospektywne |
| Utrata z badania n/N (%) | <p><u>Dane na dzień (cutoff) 27 stycznia 2017 roku (IA, I faza):</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/9 (22%); 2/9 (22%) z powodu AE</p> <p><u>Dane na dzień (cutoff) 11 sierpnia 2017 roku (IA1, I/II faza)/11 sierpnia 2018 roku (IA2, I/II. faza):</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 10/111 (9%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/111 (3%) z powodu zgonu przed otrzymaniem zaplanowanego leczenia, • 5/111 (5%) z powodu AE, • 2/111 (2%) z innego powodu (niemierzalna choroba po leukaferezie) <p>Utrata z badania – <u>Dane na dzień (cutoff) 11 sierpnia 2018 roku (IA2, I/II faza):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgon ogółem: I i II faza: 54/108 (50%), w tym w 1 fazie 4/7 (57%), w II fazie 50/101 (50%): <ul style="list-style-type: none"> ○ zgon z powodu progresji choroby: I i II faza: 50/108 (46%), w tym w I fazie 3/7 (43%), w 2 fazie 47/101 (47%), ○ zgon związany z AE: I i II faza: 4/108 (4%), w tym w I fazie 1/7 (14%), w II fazie 3/101 (3%); |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | Niejasne |
| Cel badania | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL u pacjentów z DLBCL, PMBCL lub DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL) z oporną chorobą pomimo zastosowania uprzedniej rekomendowanej terapii |
| Metoda analizy wyników | Skuteczność i bezpieczeństwo: analiza mITT, uwzględniająca pacjentów, którym podano AXI-CEL |
| Ukrycie kodu randomizacji | ND |
| Ocena w skali NICE | 7/8 |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (22 ośrodki w USA i Izraelu) |
| Sponsor badania | Kite Pharma i Leukemia and Lymphoma Society Therapy Acceleration Program |

*Publikacja główna badania ZUMA-1 to Neelapu 2017a, natomiast najnowsze dane pochodzą z publikacji Locke 2019.

**Dane pochodzą z raportu EMA dla AXI-CEL.

a) Wśród 82 pacjentów, u których możliwa była ocena statusu CD19.

b) Pacjenci mogli stosować inne terapie po wystąpieniu nawrotu.

IA – analiza pośrednia (ang. Interim analysis); IWG – ang. International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma; NCI CTCAE – ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabela 104.

Charakterystyka podgrupy pacjentów z podwójną ekspresją lub HGBCL z badania dla AXI-CEL (ZUMA-1)

| ZUMA-1 | | |
|------------------------------|------------|----|
| Liczba włączonych pacjentów | 37 | |
| Wiek w latach, mediana (IQR) | 60 (51–64) | |
| Pacjenci ≥65 r.ż. (%) | 24 | |
| Mężczyźni (%) | 68 | |
| Status ECOG (%) | 0 | 41 |
| | 1 | 59 |
| Stadium choroby (%) | I lub II | 22 |
| | III lub IV | 78 |

| ZUMA-1 | | |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------|
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0–2 | 59 |
| | 3 lub 4 | 41 |
| Liczba wcześniejszych terapii, mediana [IQR] | | 3 [3–4] |
| Wcześniejsze leczenie | 1 linia leczenia | 0 |
| | 2 linie leczenia | 24 |
| | ≥3 linie leczenia | 76 |
| | Pierwotna nawrotowa choroba | bd |
| | Oporność na 2 konsekwentne linie leczenia | bd |
| Pierwotnie oporna choroba (%) | | 0 |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne | | 78 |
| PR jako najlepsza odpowiedź na ostatnią terapię | | bd |
| Nawrót po ASCT (%) | | 22 |

Tabela 105.
Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla AXI-CEL (Kochenderfer 2017)

| Kochenderfer 2017 | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jednoośrodkowe, jednoramienne badanie, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL u pacjentów z nawrotem lub z opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, TFL, FL i MCL | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> Wiek 18–70 lat, Potwierdzony chłoniak z komórek B z ekspresją antyCD19; w przypadku DLBCL, PMBCL i TFL potwierdzenie mierzalnej choroby po zastosowaniu co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia (w tym jednej zawierającej doksorubicynę i rytuksymab), Wskazanie do leczenia ECOG 0 lub 1. Oczekiwana długość życia ≥3 miesiące, Seronegatywny wynik dla przeciwciała przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV) oraz dla antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B i przeciwciała przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu C, Bezwzględna liczba neutrofilii ≥1000/mm³; liczba płytek krwi ≥50 000/mm³, poziom hemoglobiny >8,0 g/dL, bezwzględna liczba limfocytów ≥4000/mm³, ALT/AST ≤5 x poniżej górnego limitu normy; kreatynina ≤1,6 mg/dL, bilirubina całkowita ≤1,5 mg/dL; w przypadku zespołu Gilberta całkowita bilirubina ≤3,0 mg/dL; Ponad 3 tygodnie od czasu jakiegokolwiek wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej w momencie, gdy pacjent otrzymuje schemat przygotowawczy, stopień zdarzeń niepożądanych poprzedniej terapii musi się obniżyć do stopnia 1. lub niższego (z wyjątkiem zdarzeń, takich jak łysienie lub bielactwo). Normalna frakcja wyrzutowa serca i brak potwierzonego wysięku osierdziowego określonego na podstawie echokardiogramu. | <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci wymagający pilnej terapii z powodu niedrożność jelit lub ucisku naczyń krwionośnych spowodowanych dużą masą guza, Aktywna niedokrwistość hemolityczna, Aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór złośliwy lub występowanie w przeszłości przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub złośliwych komórek płynu mózgowo-rdzeniowego (pacjenci bezobjawowi, u których stwierdzono obecność komórek złośliwych w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) podczas nakłucia lędźwiowego przed leczeniem kwalifikowali się do udziału w badaniu) Aktywne infekcje ogólnoustrojowe, zaburzenia krzepnięcia lub inne poważne choroby układu sercowo-naczyniowego, oddechowego lub odpornościowego, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, obturacyjna lub ograniczająca choroba płuc, Każda postać pierwotnego niedoboru odporności (taka jak ciężka kombinowana choroba niedoboru odporności). Jednoczesne zakażenia oportunistyczne (leczenie eksperymentalne oceniane w tym protokole zależne od nienaruszonego układu odpornościowego) Równoczesna ogólnoustrojowa terapia sterydowa. Historia ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości na którykolwiek ze środków stosowanych w badaniu. Historia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych; Przebyty allo-SCT; Zajęcie przez chłoniaka przedsionka lub komory serca. |
| Oceniane punkty końcowe | |
| I-rzędowy PK | bd |
| Pozostałe PK | Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie, odsetek pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie, bezpieczeństwo terapii |

| Kochenderfer 2017 | | |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Metody oceny stosowane w badaniu | bd | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczba włączonych pacjentów | bd | |
| Liczba pacjentów, u których zastosowano terapię AXI-CEL | 22 | |
| Wiek w latach, mediana | 58 | |
| Pacjenci ≥ 65 r.ż. (%) | 27 | |
| Mężczyźni (%) | bd | |
| Rodzaj choroby (%) | DLBCL | 55 |
| | TFL | 14 |
| | FL | 9 |
| | PMBCL | 9 |
| | MCL | 5 |
| | Inne | 5 |
| Status ECOG (%) | 0 | bd |
| | 1 | bd |
| Stadium choroby (%) | I lub II | bd |
| | III lub IV | bd |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0–2 | bd |
| | 3 lub 4 | bd |
| Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres) | 4 (1–7) | |
| Wcześniejsze leczenie (%) | 1 linia leczenia | 5 |
| | 2 linie leczenia | 14 |
| | ≥ 3 linie leczenia | 81 |
| | Pierwotna nawrotowa choroba | bd |
| | Oporność na 2 konsekwentne linie leczenia ^a | bd |
| | Oporna choroba (%) | 50 |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejną | 78 | |
| PR jako najlepsza odpowiedź na ostatnią terapię | bd | |
| Nawrót po ASCT (%) | 23 | |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat badania | AXI CEL | |
| Interwencje | AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 1 do 6 x 10 ⁶ limfocytów CAR T anty-CD19/kg m.c. po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m ² /dzień lub 300 mg/m ² /dzień i.v. cyklofosfamidu i 30 mg/m ² /dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL. | |
| Kointerwencje | Stosowanie glikokortykosteroidów, tocilizumabu | |

| Kochenderfer 2017 | |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Okres leczenia | bd |
| Okres obserwacji | bd |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | IID |
| Metoda randomizacji | ND |
| Zaślepienie | ND |
| Kierunek badania | Prospektywny |
| Utrata z badania n/N (%) | bd |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | ND |
| Cel badania | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL u dorosłych pacjentów z nawrotem lub opornym na leczenie DLBCL, FL lub MCL pomimo zastosowania uprzednio co najmniej 2 linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii oraz RTX i doksorubicyny |
| Metoda analizy wyników | Skuteczność: analiza mITT, uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL. Bezpieczeństwo: analiza mITT, uwzględniająca pacjentów, którym podano AXI-CEL |
| Ukrycie kodu randomizacji | ND |
| Ocena w skali NICE | 6//8 (brak pkt. za badanie jednośrodkowe oraz za brak konsekwentnego włączania pacjentów) |
| Lokalizacja badania | Jeden ośrodek w USA |
| Sponsor badania | National Cancer Institute (NCI) |

B.2. TIS

Tabela 106.
Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla TIS (JULIET)

| JULIET | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wielośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TIS u pacjentów z nawrotem lub z opornym na leczenie DLBCL pomimo zastosowania uprzedniej terapii | |
| Mediana okresu obserwacji: 13,9 mies., data <i>cutoff</i> : 8 grudnia 2017 roku Mediana okresu obserwacji: 19,3 mies., data <i>cutoff</i> : maj 2018 roku (aktualizacja danych) Okres obserwacji: maksymalnie do 24 mies., data <i>cutoff</i> : maj 2018 roku (aktualizacja danych) Okres obserwacji: maksymalnie do 24 mies., data <i>cutoff</i> : grudzień 2018 roku (aktualizacja danych) | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| 1. Potwierdzony histologicznie DLBCL; TFL i HGBCL, Wiek ≥ 18 lat; Nawrót lub choroba oporna na leczenie po co najmniej 2 liniach leczenia z zastosowaniem chemioterapii oraz RTX i antracyklin., Brak kwalifikacji do auto-SCT, Obecne zmiany w węzłach chłonnych o rozmiarach ≥ 20 mm dłuższej (w przypadku zmian pozawęzłowych wymagany rozmiar wynoszący ≥ 10 mm w dłuższej i krótkiej osi). Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni ECOG 0 lub 1. Prawidłowa funkcja nerek (kreatynina $\leq 1,5$ mg/dL, eGFR ≥ 60 mL/min) wątroby (stężenie w surowicy; ALT/AST ≤ 5 x poniżej górnego limitu normy; bilirubina całkowita $\leq 2,0$ mg/dL; w przypadku zespołu Gi berta całkowita bilirubina $\leq 3,0$ mg/dL x górny limit i bilirubina bezpośrednia $\leq 1,5$ X górny limit normy), Minimalny poziom rezerwy płucnej, zdefiniowany jako duszność stopnia ≤ 1 i puls tlenowy $>91\%$ w napowietrzonym pokoju Prawidłowa funkcja serca (stabilność hemodynamiczna, frakcja wyrzutowa serca $\geq 45\%$), Odpowiednia rezerwa szpikowa definiowana jako: bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$; bezwzględna liczba limfocytów $\geq 300/\text{mm}^3$; bezwzględna liczba komórek CD3+T $\geq 150/\text{mm}^3$; liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$; poziom hemoglobiny $>8,0$ g/dl W przypadku osób aktywnych seksualnie stosowanie skuteczne metody antykoncepcji przez co najmniej 12 miesięcy po infuzji TIS i do momentu braku obecności komórek CAR-T (stwierdzonej na podstawie testów ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej | 1. Potwierdzony PMBCL; 2. Wcześniejsze leczenie anty-CD19/anty-CD3 lub jakiegokolwiek inne leczenie anty CD19; 3. Poprzednie leczenie jakimkolwiek terapią genową 4. Aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór złośliwy. 5. Przebyty allo-SCT. 6. Kwalifikacja i zgoda na auto-SCT. Chemioterapia inna niż chemioterapia limfodeplecyjna w ciągu 2 tygodni przed infuzją. 7. Stosowanie badanego produktu leczniczego w ciągu 30 dni przed badaniem kwalifikacyjnym. Stosowanie leków steroidowych (konieczność zaprzestania na >72 godziny przed leukaferazą i infuzją TIS), leków immunosupresyjnych ((konieczność zaprzestania na ≥ 2 tygodnie przed leukaferazą i infuzją TIS), terapii antyproliferacyjnych innych niż chemioterapia limfodeplecyjna (stosowanie w ciągu 2 tygodni przed leukaferazą i 2 tygodnie przed infuzją TIS), krótko działających leków przeciwbiałaczkowych lub przeciwcłoniakowych (konieczność zaprzestania na >72 godziny przed leukaferazą i infuzją TIS), innych leków cytotoksycznych (fludarabina możliwa do stosowania przy określeniu optymalnego czasu stosowania), przeciwciała anty-CD20 (stosowanie w ciągu 4 tygodni przed infuzją TIS lub 5 okresami półtrwania odpowiedniego przeciwciała); profilaktyki leczenia chorób układu nerwowego (konieczność zaprzestania >1 tydzień przed infuzją) 8. Radioterapia lub leczenie systemowe ,na 2 tygodnie przed leukaferazą. 9. Aktywne lub poprzednio występujące zakażenie HBV lub HCV. 10. Zakażenie HIV. Niestabilna dławica piersiowa i/lub zawał serca przebyty w ciągu 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną do badania 11. Obecny lub przebyty nowotwór (z wyjątkiem przypadku odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka szyjki macicy in situ lub piersi (leczony i bez oznak nawrotu przez ≥ 3 lata przed badaniem) lub pierwotna złośliwa zmiana, która zostały całkowicie wycięta i występuje pełna remisja choroby przez ≥ 5 lat). Niekontrolowana arytmia serca. Wcześniejsze leczenie dowolną adopcijną terapią komórkami T, Chłoniak B-bogaty w komórki T/ bogaty w histocyty, pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek, pierwotny chłoniak śródpiersiowy komórek B, dodatni DLBCL osób starszych z wirusem Epsteina-Barra I, chłoniak Burkitta |
| Oceniane punkty końcowe | |
| I-rzędowy PK | • odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ang. <i>best overall response</i>) definiowany jako suma odpowiedzi całkowitej i częściowej w ocenie niezależnej komisji zgodnie z kryteriami Lugano |
| Pozostałe PK | Czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo terapii, farmakokinetyka, poziom biomarkerów |

JULIET

- Metody oceny stosowane w badaniu**
- odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnego komitetu (klasyfikacja IWG 2014 (Lugano))
 - bezpieczeństwo terapii CTCAE wersja 4.03 oraz międzynarodowy słownik terminologii medycznej MEDRA wersja 20.1 (CRS oceniany w skali opracowanej przez Uniwersytet w Pensylwanii)

Charakterystyka populacji

| Liczba włączonych pacjentów | Cut-off: grudzień 2017 roku | | Cut-off: maj 2018 roku | |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----|------------------------|--|
| | | | | |
| Liczba pacjentów, u których zastosowano terapię TIS | 111 | | 115 ^a | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 56 (22–76) | | 56 (22–76) | |
| Pacjenci ≥65 r.ż. (%) | 23 | | 23 | |
| Mężczyźni (%) | bd | | 38% | |
| Rodzaj choroby (%) | DLBCL | 79 | 80 | |
| | TFL | 19 | 18 | |
| | Inna transformacja | bd | 1 | |
| | Inna | 2% | 1 | |
| Status ECOG (%) | 0 | 55 | 57 | |
| | 1 | 45 | 44 | |
| Stadium choroby (%) | I | 7 | 8 | |
| | II | 17 | 21 | |
| | III | 20 | 20 | |
| | IV | 56 | 57 | |
| | Nieznany | bd | 3 | |
| | Brak danych | bd | 2 | |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | <2 | bd | 27 | |
| | ≥2 | bd | 73 | |
| Status CD19 (%) | negatywny | bd | bd | |
| | pozytywny | bd | bd | |
| Liczba wcześniejszych terapii, mediana [IQR] | bd | | bd | |
| Wcześniejsze leczenie (%) | 1 linia leczenia | 5% | 4 | |
| | 2 linie leczenia | 44% | 44 | |
| | 3 linie leczenia | 31% | 31 | |
| | 4–6 | 21% | 20 | |
| | Pierwotna nawrotowa choroba | 45% | bd | |
| | Oporność na 2 konsekwentne linie leczenia | bd | bd | |
| Pierwotnie oporna choroba (%) | 55% | | bd | |

| JULIET | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne | bd | bd |
| PR jako najlepsza odpowiedź na ostatnią terapię | bd | bd |
| Uprzednio przeprowadzone auto-SCT | 49 | 49 |
| Nawrót po SCT (%) | bd | 27 ^c |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat badania | TIS | |
| Interwencje | <p>TIS podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 1–5 x 10⁸ limfocytów CAR T anti-CD19/kg m.c. po zastosowaniu 1 cyklu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 250 mg/m²/dzień i.v. cyklofosfamidu i 25 mg/m²/dzień i.v. fludarabiny codziennie przez 3 dni lub 90 mg/m²/ bendamustyny przez 2 dni (chemioterapia limfodeplecyjna podawana w ciągu jednego tygodnia przed podaniem TIS)</p> <p>Zastosowana chemioterapia limfodeplecyjna: 93% pacjentów (u 73% zastosowano leczenie skojarzone fludarabiną i cyklofosfamidem, a u 20% bendamustynę)</p> <p>Protokół dopuszczał zastosowanie terapii pomostowej między leukaferezą i chemioterapią limfodeplecyjną. Tego typu terapię otrzymało 90% pacjentów^c</p> | |
| Kointerwencje | <p>Leczenie zespołu uwalniania cytokin (stosowanie acetaminofenu / paracetamolu i difenhydraminy / H1 antyhistaminy). Stosowanie tocilizumabu (14%) lub tocilizumabu i glukokortykoidów (10%)</p> | |
| Okres leczenia | Jednorazowe podanie TIS | |
| Okres obserwacji | <p>Mediana: 13,9 miesiące (<i>cutoff</i>) 8 grudnia 2017 roku Mediana: 19,3 miesiące (<i>cutoff</i>) 21 maja 2018 roku Maksymalny okres obserwacji: do 24 miesiące (<i>cutoff</i>) 11 grudnia 2018 roku</p> | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT | IID | |
| Metoda randomizacji | ND | |
| Zaślepienie | ND | |
| Kierunek badania | Prospektywny | |
| Utrata z badania n/N (%) | <p>Dane na dzień (<i>cutoff</i>) 8 grudnia 2017 roku Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 54/165 (33%); 12/54 (22%) z powodu braku wytworzenia komórek CAR-T; 16/54 (30%) z powodu zgonu; 16/54 (30%) z powodu decyzji lekarza; 3/54 (6%) z powodu AE, 2/54 (4%) z powodu decyzji pacjenta i 1/54 (1%) z powodu naruszenia protokołu; 4/54 (7%) pacjentów nie otrzymało jeszcze leczenia przed grudniem 2017 roku</p> <p>Dane na dzień (<i>cutoff</i>) 21 maja 2018 roku Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 52/167 (31%); 13/52 (25%) z powodu braku wytworzenia komórek CAR T; 16/52 (31%) z powodu zgonu; 16/52 (31%) z powodu decyzji lekarza; 4/52 (8%) z powodu AE, 2/52 (4%) z powodu decyzji pacjenta i 1/52 (2%) z powodu naruszenia protokołu;</p> | |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | Niejasne | |
| Cel badania | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u dorosłych pacjentów z nawrotem lub opornym na leczenie DLBCL pomimo zastosowania uprzednio co najmniej 2 linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii oraz RTX i antracyklin | |
| Metoda analizy wyników | <p>Skuteczność: analiza ITT i analiza mITT. Pełna analiza wyników uwzględniała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję TIS. Analiza skuteczności odnośnie odpowiedzi na leczenie uwzględniała pacjentów, którym podano TIS wyprodukowany w USA (główna kohorta), dla których czas obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące przed datą cut off)</p> <p>Bezpieczeństwo: analiza mITT, uwzględniająca pacjentów, którym podano TIS</p> | |
| Ukrycie kodu randomizacji | ND | |

| JULIET | |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ocena w skali NICE | 7/8 |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (ośrodki w Australii, Austrii, Francji, Holandii, Japonii, Kanadzie, Niemczech, Włoszech, Norwegii, Stanach Zjednoczonych) |
| Sponsor badania | Novartis |
| Uwagi | Badanie składało się z dwóch grup pacjentów, określonych jako kohorta główna („ <i>main cohort</i> ” oraz kohorta A („ <i>cohort A</i> ”) Główną kohortę (N = 99 ^b) stanowili pacjenci, którzy otrzymywali infuzję TIS wyprodukowanym (genetyczna modyfikacja limfocytów T) w USA (kriokonserwowany TIS). Kohortę A (N = 16 ^b) stanowili pacjenci, którzy otrzymywali TIS wyprodukowany w Unii Europejskiej |

a) Liczba pacjentów włączonych do badania – dane z publikacji Schuster 2018a raportującej wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (*cut off*: 21 maja 2018 roku)

b) Liczba pacjentów, którzy otrzymali infuzję TIS - dane z publikacji Schuster 2018a raportującej wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (*cut off*: 21 maja 2018 roku)

c) Dane z publikacji Schuster 2019c.

Tabela 107.
Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla TIS (Schuster 2017)

| Schuster 2017 | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Jednoośrodkowe, jednoramienne badanie (seria przypadków) II fazy, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TIS u pacjentów z nawrotem lub z opornym na leczenie NHL (w tym DLBCL i FL) | | |
| Mediana okresu obserwacji: 28,6 mies. <i>cutoff</i> : 7 maja 2017 roku | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia ^a | |
| 1. Potwierdzony histologicznie DLBCL CD19+ lub FL CD19+; Wiek ≥18 lat; Słabe rokowanie (<2 lata przewidywanego przeżycia), Częściowa odpowiedź lub stabilna choroba po ostatnio stosowanej terapii, W przypadku DLBCL: obecność mierzalnej choroby po pierwszej lub ratunkowej terapii; nawrót lub choroba resztkowa po autoHSCT lub brak kwalifikacji do auto lub alloHSCT, W przypadku FL: obecność mierzalnej choroby w okresie <2 lat po zastosowaniu II linii leczenia immunochemioterapeutycznego. | 1. Ciąża lub laktacja, 2. Niekontrolowane, aktywne zakażenie, Aktywne zakażenie HBV lub HCV Jednoczesne stosowanie ogólnoustrojowych leków steroidowych; niedawne lub obecne stosowanie wziewnych steroidów nie stanowi kryterium wykluczenia Wszelkie niekontrolowane, aktywne zaburzenia medyczne Niewydolność sercowo-naczyniowa klasy III/IV wg klasyfikacji <i>New York Heart Association</i> Zakażenie HIV Aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór złośliwy, Pacjenci z całkowitą remisją choroby bez możliwej oceny choroby Pacjenci z rozpoznaną historią lub wcześniejszym rozpoznaniem zapalenia nerwu wzrokowego lub innej choroby immunologicznej lub zapalnej wpływającej na ośrodkowy układ nerwowy. | |
| Oceniane punkty końcowe | | |
| I-rzędowy PK | • odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w 3 miesiącu leczenia | |
| Pozostałe PK | Czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, bezpieczeństwo terapii, farmakokinetyka, poziom biomarkerów | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | • odpowiedź na leczenie (kryteria IWG 1999) | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Grupa pacjentów | DLBCL | FL |
| Liczba włączonych pacjentów | 23 | 15 |
| Liczba pacjentów, u których zastosowano terapię TIS | 14 | 14 |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 58 (25–77) | 59 (43–72) |
| Pacjenci ≥65 r.ż. (%) | bd | |

| Schuster 2017 | | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------|------|
| Mężczyźni (%) | 79% | 50% | |
| Rodzaj choroby (%) | DLBCL | 100% | 0% |
| | Transformowany chłoniak grudkowy ^b | | bd |
| | Inna transformacja | | bd |
| | Inna | | bd |
| Status ECOG, mediana (zakres) | 1 (0–1) | 1 (0–1) | |
| Stadium choroby (%) | I | | bd |
| | II | | bd |
| | III | | |
| | IV | 64% | 86% |
| | Nieznany | | bd |
| | Brak danych | | bd |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | <2 | | bd |
| | ≥2 | | bd |
| Status CD19 (%) | negatywny | | 0% |
| | pozytywny | 100% | 100% |
| Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres) | 3 (1–8) | 5 (2–10) | |
| Wcześniejsze leczenie (%) | 1 linia leczenia | | bd |
| | 2 linie leczenia | | bd |
| | 3 linie leczenia | | bd |
| | 4–6 | | bd |
| | Pierwotna nawrotowa choroba | | bd |
| | Oporność na 2 konsekwentne linie leczenia | | bd |
| Pierwotnie oporna choroba (%) | 86% | ND | |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne | | bd | |
| PR jako najlepsza odpowiedź na ostatnią terapię | | bd | |
| Uprzednio przeprowadzone auto-HSCT | 50% | 21% | |
| Uprzednio przeprowadzone allo-HSCT | 7% | 0% | |
| Nawrót po SCT (%) | | bd | |
| Interwencja i komparator | | | |
| Schemat badania | TIS | | |

| Schuster 2017 | |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interwencje | TIS podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 1–5 x 10 ⁸ limfocytów CAR T anty-CD19/kg m.c. po zastosowaniu 1 cyklu chemioterapii limfodeplecyjnej (wg wyboru lekarza); cyklofosfamid hiperfrakcjonowany 1,8 gm/m ² /dzień i.v. cyklofosfamid; zmodyfikowany schemat EPOCH (10 mg/mg ² doksorubicyny i 50 mg/m ² etopozydu 4 x dziennie; 750 mg/m ² cyklofosfamidu, bez winkrystyny oraz prednizon); 1 gm/m ² , 90 mg/m ² bendamustyny 2 x dziennie, radioterapia (4000 cGy) + 750 mg/m ² cyklofosfamidu; infuzja etopozydu w dawce 50 mg/m ² 4 x dziennie oraz cyklofosfamid w bolusie 750 mg/m ² |
| Kointerwencje | Leczenie zespołu uwalniania cytokin (stosowanie tocilizumabu) |
| Okres leczenia | Jednorazowe podanie TIS |
| Okres obserwacji | Mediana: 28,6 miesięcy (<i>cutoff</i>) 7 maja 2017 roku Mediana: 49 mies. ^b |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | II D |
| Metoda randomizacji | ND |
| Zaślepienie | ND |
| Kierunek badania | Prospektywny |
| Utrata z badania n/N (%) | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: DLBCL: 9/23 (39%), 3/9 (30%) progresywna choroba, 5/9 (56%) brak wytworzenia prawidłowych komórek CAR-T; 1/9 (11%) FL: 1/15 (7%), 1/1 (100%) progresywna choroba |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | Niejasne |
| Cel badania | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u dorosłych pacjentów z nawrotem lub opornym na leczenie DLBCL i FL pomimo zastosowania uprzednio co najmniej 2 linii leczenia |
| Metoda analizy wyników | Skuteczność: analiza ITT i analiza mITT, uwzględniająca pacjentów, którym podano TIS Bezpieczeństwo: analiza mITT, uwzględniająca pacjentów, którym podano TIS |
| Ukrycie kodu randomizacji | ND |
| Ocena w skali NICE | 5/8 |
| Lokalizacja badania | Jeden ośrodek (Szpital Uniwersytetu w Pensylwanii, USA) |
| Sponsor badania | Novartis |

a) Kryteria wykluczenia pochodzą z raportu NCT02030834 dostępnego na stronie clinicaltrials.gov (brak podanych kryteriów wykluczeni w publikacji głównej).

b) Dane z abstraktu Chong 2019.

B.3. SoC

Tabela 108.
Charakterystyka dodatkowej analizy dla SoC (SCHOLAR-1)

| SCHOLAR-1 | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Retrospektywna analiza (z poziomu pacjentów) wyników leczenia opornego na leczenie DLBCL pochodzących z 4 badań: 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC oraz 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL. | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <p>1. Pacjenci z opornym na leczenie DLBCL (w tym PMBCL i TFL) otrzymujący kolejną linię leczenia (oporność zdefiniowana jako choroba postępująca mimo zastosowania ≥ 4 cykli pierwszej linii leczenia lub choroba stabilna mimo zastosowania 2 cykli kolejnej linii leczenia na podstawie najlepszej odpowiedzi na ostatnią linię leczenia chemioterapią lub nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy po zastosowaniu ASCT).</p> <p>Wcześniejsza terapia przeciwciałem monoklonalnym anti-CD-20 i schematem zawierającym antracykliny.</p> | <p>1. Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego.</p> | |
| Oceniane punkty końcowe | | |
| I-rzędowy PK | Odsetek odpowiedzi na leczenie, odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie | |
| Pozostałe PK | OS | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | • odpowiedź na leczenie – kryteria IWG 1999 | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | SoC | |
| Liczba włączonych pacjentów | 636 | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 55 (19–81) | |
| Mężczyźni (%) | 64 | |
| Rodzaj choroby (%) | DLBCL | 87 |
| | PMBCL | 2 |
| | TFL | 4 |
| | Nieokreślony/ nieznan | 7 |
| Status ECOG (%) | 0–1 | 73 |
| | 2–4 | 14 |
| | nieznany | 13 |
| Stadium choroby (%) | I lub II | 27 |
| | III lub IV | 72 |
| | nieznane | <1 |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0–1 | 25 |
| | 2 | 24 |
| | ≥ 3 | 33 |
| | nieznany | 18 |
| Wcześniejsze leczenie* | 1 linia | 28 |
| | 2–3 linie | 49 |
| | ≥ 4 linie | <1 |

| SCHOLAR-1 | |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pierwotnie oporna choroba (%) | 28 |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne | 50 |
| Nawrót po ASCT (%) | 22 |
| Interwencja i komparator | |
| Schemat badania | SoC |
| Interwencje | Standardowe postępowanie terapeutyczne |
| Kointerwencje | bd |
| Okres leczenia | bd |
| Okres obserwacji | W badaniach RCT ocena przeżycia co 3 miesiące w pierwszym roku, następnie co 6 mies. w badaniu CORAL i przynajmniej raz w roku w badaniu LY.12 przez okres 3 lat. W badaniach obserwacyjnych obserwacja do momentu wystąpienia progresji, a przeżycie w zależności od standardów postępowania w danym ośrodku. |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | IVC |
| Metoda randomizacji | ND |
| Zaślepienie | ND |
| Kierunek badania | Retrospektywne |
| Utrata z badania n/N (%) | bd |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | NIE |
| Cel badania | Ocena skuteczności SoC w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz OS u pacjentów z opornym na leczenie DLBCL. |
| Metoda analizy wyników | Analiza w odniesieniu do pacjentów spełniających kryteria włączenia |
| Ukrycie kodu randomizacji | ND |
| Ocena w skali NICE | 6/8 |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe |
| Sponsor badania | Kite Pharma |

IWG – ang. International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma

* Uwzględniono 78% pacjentów opornych na chemioterapię, pozostali (22%) mieli nawrót po przebytych ASCT.

Tabela 109.
Charakterystyka badań składowych SCHOLAR-1

| Badania składowe analizowane zbiorczo w ramach SCHOLAR-1 | Schemat SoC stosowany u pacjentów z opornym DLBCL (≥2 linia leczenia) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MDACC | Schematy CTH skojarzone z RTX (Hyper CVAD, ICE, DHAP, ESHAP, Gex-Ox, Metotreksat + Cytarabina), inne schematy CTH, badania kliniczne |
| IA/MC | bd |
| LY. 12 | GDP, DHAP |
| CORAL | R-ICE, R-DHAP |

DHAP/R-DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna ± rytuksymab; ESHAP – etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna; Gem-Ox – gemcytabina, oksaliplatyna; GDP – cisplatyna, gemcytabina, deksametazon; Hyper-CVAD – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon; ICE /R-ICE – etopozyd, karboplatyna, ifosfamid ± rytuksymab;

Tabela 110.
Rodzaj choroby diagnozowany u pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-1

| Badania składowe analizowane zbiorczo w ramach SCHOLAR-1 | Odsetek pacjentów (n/N (%)) | | | |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------|--------------|
| | DLBCL | PMBCL | TFL | Inne |
| MDACC | 126/165 (76%) | 2/165 (1%) | 5/165 (3%) | 32/165 (19%) |
| IA/MC | 73/82 (89%) | 0/82 (0%) | 0/82 (0%) | 9/82 (11%) |
| LY. 12 | 183/219 (84%) | 12/219 (6%) | 22/219 (10%) | 2/219 (1%) |
| CORAL | 170/170 (100%) | 0/170 (0%) | 0/170 (0%) | 0/170 (0%) |
| Ogółem | 552/636 (87%) | 14/636 (2%) | 27/636 (4%) | 43/636 (7%) |

Dane pochodzą z raportu NICE dla AXI-CEL.

Aneks C. Charakterystyka badań obserwacyjnych

C.1. AXI-CEL

Tabela 111.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL cz1.

| Charakterystyka | Badanie | | | | | |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AXI-CEL | | | | | |
| | Abbasi 2020 | Byrne 2019 | CIBMTR | Faramand 2019 | Gajra 2019 | Gupta 2020 |
| Cel badania | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL stosowanego w ramach praktyki klinicznej z wynikami leczenia 5 pacjentów z badania ZUMA-1 | Wczesna ocena bezpieczeństwa i skuteczności AXI-CEL w warunkach praktyki klinicznej | Ocena bezpieczeństwa AXI-CEL | Ocena bezpieczeństwa AXI-CEL ^a i TIS na podstawie bazy danych FAERS (baza danych FDA zbierająca dane o zdarzeniach niepożądanych) | Ocena występowania ostrego uszkodzenia nerek i nieprawidłowości elektrolitowych po stosowaniu terapii CAR-T (AXI-CEL ^a i TIS) |
| Typ badania | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, prospektywne | Obserwacyjne, prospektywne (badanie postmarketingowe) | Obserwacyjne, prospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne (rejestr) | Retrospektywne, obserwacyjne |
| Kryteria włączenia | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków w USA (czerwiec 2018-czerwiec 2019) | Pacjenci z opornym/nawrotowym chłoniakiem z dużych komórek, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków w USA (listopad 2017-sierpień 2018) | Pacjenci z DLBCL z 56 ośrodków w USA stosujący AXI-CEL (po uzyskaniu jego zatwierdzenia przez FDA) | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków w USA | Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek, którzy otrzymali terapię CAR-T (do 31 marca 2019) | Pacjenci z DLBCL, którzy otrzymali terapię CAR-T w jednym z ośrodków w USA (październik 2017-luty 2019) |
| Kryteria wykluczenia | bd | • zbliżone do kryteriów z badania ZUMA-1 (nie podano szczegółów) | bd | bd | • brak informacji o wieku pacjenta • występowanie AE poza USA | bd |
| Populacja | | | | | | |
| Liczebność grupy | 10 | 25 | 533 | 20 | 360 | 69 (100) |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 66 (55-77) | Średnia: 56 lat | 61 (19-86) | 64 (43-73) | bd | bd |
| Pacjenci ≥60 r.ż. (%) | bd | bd | 37 (≥65 r.ż.) | bd | bd | bd |
| Mężczyźni (%) | 50 | bd | 66 | bd | bd | bd |

| Charakterystyka | | Badanie | | | | | |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------|--------------|-----------|---------------|------------|------------|
| | | AXI-CEL | | | | | |
| | | Abbasi 2020 | Byrne 2019 | CIBMTR | Faramand 2019 | Gajra 2019 | Gupta 2020 |
| Rodzaj choroby n (%) | DLBCL | 10 (100) | 25 (100) | 533 (100) | 20 (100) | 350 (100) | 69 (100) |
| | PMBCL | bd | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | FL | bd | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | iNHL transformowany (w tym TFL) | 4 (40) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | TFL | 3 (30) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Transformacja Richtera | bd | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Inne | bd | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Status ECOG (%) | 0 lub 1 | 80 | bd | 80 | bd | bd | 0 |
| | 2-4 | 20 | bd | 4 | bd | bd | bd |
| Stadium choroby (%) | III lub IV | 9 (90) | bd | bd | bd | bd | bd |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0-2 | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| | ≥3 | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Utrata z badania n/N (%) | | 0 | 10/25 (40) | bd | bd | bd | bd |
| Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres) | | bd | Średnia: 3,3 | bd | bd | bd | bd |
| Wcześniejsze leczenie | ≥3 linie leczenia (%) | 80 | bd | 66 (>3) | bd | bd | |
| Pierwotnie oporna choroba (%) | | bd | bd | 62 | bd | bd | bd |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------------------|
| | AXI-CEL | | | | | |
| | Abbasi 2020 | Byrne 2019 | CIBMTR | Faramand 2019 | Gajra 2019 | Gupta 2020 |
| Nawrót po ASCT (%) | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania (%) | ASCT: 70 | bd | autoASCT: 32 | bd | bd | bd |
| Interwencja | | | | | | |
| Schemat leczenia | AXI-CEL poprzedzony limfodeplecyjną chemioterapią z zastosowaniem cyklofosfamidu oraz fludarabiny | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL | CAR-T (TIS lub AXI-CEL) | CAR-T (TIS lub AXI-CEL) |
| Kointerwencje | tocilizumab (30%) kortykosteroidy (10%) | tocilizumab (63%), kortykosteroidy (38%) | bd | bd | bd | tocilizumab (bd) deksametazon (bd) |
| Dodatkowe informacje | Wśród populacji pacjentów: • 1 pacjent z zakażeniem HIV • 2 pacjentów z zakażeniem HBV | bd | bd | bd | bd | bd |
| Metodyka | | | | | | |
| Mediana okresu obserwacji (data cutoff) | Ocena odpowiedzi na leczenie: 3 mies. po infuzji AXI-CEL (październik 2019) | 78,5 dnia (bd) | 6,2 mies. (bd) | bd | bd (maj 2018-marzec 2019) | Obserwacja: 60 dni |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IV B | III C | IV B | IV B | IVB | IVB |
| Kierunek obserwacji | Retrospektywny | Prospektywny | Prospektywny | Prospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny |
| Sponsor badania | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Lokalizacja badania | 1 ośrodek w USA | 1 ośrodek (brak informacji o lokalizacji) | 56 ośrodków w USA | 1 ośrodek w USA | Ośrodki w USA | 2 ośrodki w USA |
| Ocena wg skali NICE | 4/8 | 3/8 | 5/8 | 3/8 | 5/8 | 4/8 |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AXI-CEL | | | | | |
| | Abbasi 2020 | Byrne 2019 | CIBMTR | Faramand 2019 | Gajra 2019 | Gupta 2020 |
| Punkty końcowe | | | | | | |
| I-rzędowy PK | bd | bd | bd | bd | Zdarzenia neurologiczne | bd |
| Pozostałe PK | <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (CR, PD) Bezpieczeństwo (CRS) | <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite Odpowiedź na leczenie | <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite Przeżycie wolne od progresji Odpowiedź na leczenie Czas trwania odpowiedzi na leczenia, Bezpieczeństwo (CRS, zdarzenie neurologiczne) | <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo (CRS) | bd | <ul style="list-style-type: none"> występowanie ostrego uszkodzenia nerek, nieprawidłowości elektrolitowe |

a) W tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów otrzymujących AXI-CEL.

Tabela 112.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL cz2.

| Charakterystyka | Badanie | | | | | |
|--------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AXI-CEL | | | | | |
| | Hashmi 2019 | Holtzman 2019 | Hsu 2019 | Jacobson 2020 | Kubusek 2019 | Logue 2020 |
| Cel badania | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL w warunkach rzeczywistej praktyki w USA | Określenie i scharakteryzowanie przypadków cytopenii pojawiających się po zastosowaniu AXI-CEL | Określenie i scharakteryzowanie przypadków cytopenii pojawiających się po zastosowaniu AXI-CEL |
| Typ badania | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Rejestr/Obserwacyjne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| | AXI-CEL | | | | | | |
| | Hashmi 2019 | Holtzman 2019 | Hsu 2019 | Jacobson 2020 | Kubusek 2019 | Logue 2020 | |
| Kryteria włączenia | Pacjenci z DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków (do końca 2018 roku) | Pacjenci z opornym/nawrotowym chłoniakiem z dużych komórek, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków (kwiecień 2018-maj 2019) | Pacjenci z DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków w USA (lipiec 2018-maj 2019) | Pacjenci z 7 ośrodków w USA leczeni AXI-CEL | Pacjenci z nawrotowym NHL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków (styczeń 2018-październik 2019) | Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków w USA (maj 2015-maj 2018) | |
| Kryteria wykluczenia | bd | bd | bd | bd | bd | bd | |
| Populacja | | | | | | | |
| Liczebność grupy | 78 | 45 | 15 | 76 | 38 | 45 | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | bd | 60 (26-75) | 68 (21-86) | 62 (25-79) | 56 (30-74) | bd | |
| Pacjenci ≥60 r.ż. (%) | bd | bd | 73 | bd | bd | bd | |
| Mężczyźni (%) | bd | 49 | 53 | bd | 68 | bd | |
| Rodzaj choroby n (%) | DLBCL | 78 (100) | 35 (78) | 14 (93) | 35 (46) | 19 (50) | 45 (100) |
| | PMBCL | bd | 3 (6) | 0 | 4 (5) | 1 (3) | 0 |
| | FL | bd | 0 | 0 | bd | 0 | 0 |
| | iNHL transformowany (w tym TFL) | bd | 0 | 0 | 27 (36) | 0 | 0 |
| | TFL | bd | 7 (16) | 0 | 20 (26) | 13 (34) | 0 |
| | Transformacja Richtera | bd | 0 | 1 (7) | bd | 0 | 0 |
| | Inne | bd | 0 | 0 | HGBL: 9 (12) Chłoniak bogaty w komórki T: 1 (1) | HGBCL: 5 (13) | 0 |
| 0 lub 1 | bd | bd | bd | 85 | bd | bd | |

| Charakterystyka | | Badanie | | | | | |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|
| | | AXI-CEL | | | | | |
| | | Hashmi 2019 | Holtzman 2019 | Hsu 2019 | Jacobson 2020 | Kubusek 2019 | Logue 2020 |
| Status ECOG (%) | 2–4 | bd | bd | bd | 15 | bd | bd |
| Stadium choroby (%) | III lub IV | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0–2 | bd | bd | bd | 43 | bd | bd |
| | ≥3 | bd | bd | bd | 55 | bd | bd |
| Utrata z badania n/N (%) | | bd | bd | bd | 11/76 (14) z powodu zgonu | bd | bd |
| Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres) | | bd | bd | 3 (2-6) | bd | bd | bd |
| Wcześniejsze leczenie | ≥3 linie leczenia (%) | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Pierwotnie oporna choroba (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Nawrót po ASCT (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania (%) | | bd | bd | bd | ASCT (30), allo-SCT (1), ibrutinib (24), lenalidomid (11), | ASCT (28), allo-SCT (5), | bd |
| Interwencja | | | | | | | |
| Schemat leczenia | | AXI-CEL poprzedzony limfodeplecyjną chemioterapią z zastosowaniem cyklofosfamid i fludarabiny | AXI-CEL | AXI-CEL poprzedzony limfodeplecyjną chemioterapią z zastosowaniem cyklofosfamid i fludarabiny | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AXI-CEL | | | | | |
| | Hashmi 2019 | Holtzman 2019 | Hsu 2019 | Jacobson 2020 | Kubusek 2019 | Logue 2020 |
| Kointerwencje | tocilizumab (41%) | tocilizumab (56%), siltuximab (4%) deksametazon (92%) | tocilizumab (56%) deksametazon (33%) | tocilizumab (64%), steroidy (57%) | bd | bd |
| Dodatkowe informacje | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Metodyka | | | | | | |
| Mediana okresu obserwacji (data cutoff) | bd (odpowiedź na leczenie oceniana 6 mies. po infuzji AXI-CEL) | Dla TTP: 8.9 mies. Dla OS: 7,9 mies. | bd (odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo oceniane 30 dni po infuzji AXI-CEL) | 10,4 mies. <i>follow-up</i> (bd) | bd | 50 dni po infuzji AXI-CEL (ocena występowania cytopenii) |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IV B | IV B | IV B | IVB | IVB | IVB |
| Kierunek obserwacji | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny |
| Sponsor badania | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Lokalizacja badania | 1 ośrodek (brak informacji o lokalizacji) | 1 ośrodek (brak informacji o lokalizacji) | 1 ośrodek (USA) | Wieloośrodkowe (7 ośrodków w USA) | 1 ośrodek (brak informacji o lokalizacji) | 1 ośrodek (USA) |
| Ocena wg skali NICE | 2/8 | 2/8 | 4/8 | 4/8 | 3/8 | 2/8 |
| Punkty końcowe | | | | | | |
| I-rzędowy PK | Występowanie gorączki | bd | bd | bd | bezpieczeństwo | bezpieczeństwo |
| Pozostałe PK | <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (CR, ORR) bezpieczeństwo (CRS) | <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (CR, PR, PD), czas do wystąpienia progresji (TTP), przeżycie całkowite (OS) bezpieczeństwo (CRS) | <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo (AE, CRS), odpowiedź na leczenie | <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji (PFS) odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii | Bezpieczeństwo (AE w tym mi.in. występowanie neutropenii, trombocytopenii) | Bezpieczeństwo (AE w tym mi.in. występowanie neutropenii, niedokrwistości, trombocytopenii) |

Tabela 113.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL cz3.

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| | AXI-CEL | | | | | | |
| | Melody 2019 | Mian 2019 | Mirza 2020 | Nahas 2019 | Nastoupil 2018 | Pennisi 2020 | |
| Cel badania | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania AXI-CEL w warunkach rzeczywistej praktyki w USA (w tym analizy z uwzględnieniem pacjentów hipoalbuminemią) | Porównanie wyników leczenia pacjentów otrzymujących AXI-CEL z pacjentami będącymi kandydatami do terapii AXI-CEL, ale ostatecznie niespełniających kryteriów do jej zastosowania | Ocena występowania wysięku płucnego wśród osób stosujących AXI-CEL | Ocena występowania cytopenii wśród osób stosujących AXI-CEL | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL w warunkach rzeczywistej praktyki w USA | Porównanie systemu stopniowania zdarzeń niepożądanych (CRS, ICANS) ASTCT z innymi tego typu stosowanymi systemami oceny CRS oraz ICAN | |
| Typ badania | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne (rejestr) | Retrospektywne, obserwacyjne | |
| Kryteria włączenia | Pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem B-komórkowym leczeni AXI-CEL w 3 ośrodkach w USA (Mayo Clinic, styczeń 2018-styczeń 2019) | Pacjenci z DLBCL, PMBCL lub TFL, którzy otrzymali wskazanie do leczenia AXI-CEL w jednym z akademickich ośrodków w USA (marzec 2018-marzec 2019) | Pacjenci z DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków w USA (maj 2015-wrzesień 2019) | Pacjenci z DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków w USA (Sylvester Cancer Center, do grudnia 2018) | Pacjenci z 17 akademickich ośrodków w USA z DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w (do sierpnia 2018 roku) | Pacjenci z DLBCL, ALL, którzy otrzymali CAR-T (luty 2018–marzec 2019) | |
| Kryteria wykluczenia | bd | bd | bd | bd | bd | bd | |
| Populacja | | | | | | | |
| Liczebność grupy | 50 ^a | 38/27 ^b | 148 | 15 | 298 ^c | 36 | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 53 (26-67) ^a | 63 (25-77) ^b | bd | bd | 60 (21–83) | 61 (20–76) | |
| Pacjenci ≥60 r.ż. (%) | bd | bd | bd | bd | 52 | bd | |
| Mężczyźni (%) | 74 ^a | 71/67 | bd | bd | 64 | 81 | |
| Rodzaj choroby n (%) | DLBCL | 27 (56) ^b | 25 (66)/20 (74) ^b | 148 (100) | 15 (100) | 203 (68) | 20 (55) |
| | PMBCL | 5 (10) | 4 (11)/4 (15) ^b | 0 | 0 | 19 (6) | 0 |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------|----------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----|
| | AXI-CEL | | | | | | |
| | Melody 2019 | Mian 2019 | Mirza 2020 | Nahas 2019 | Nastoupil 2018 | Pennisí 2020 | |
| FL | 0 | 0 | 0 | 0 | bd | 0 | |
| iNHL transformowany (w tym TFL) | Tylko TFL: 8 (17) | 8 (21)/3 (11) ^b | 0 | 0 | bd | 16 (45) | |
| TFL | 8 (17) | 8 (21)/3 (11) ^b | 0 | 0 | 75 (26) | 0 | |
| Transformacja Richtera | 0 | bd | 0 | 0 | bd | 0 | |
| Inne | HGBCL: 7 (15) | bd | 0 | 0 | bd | 0 | |
| Status ECOG (%) | 0 lub 1 | bd | 4 (11)/20 (74) ^b | bd | bd | 81 | bd |
| | 2-4 | bd | bd | bd | bd | 19 | bd |
| Stadium choroby (%) | III lub IV | bd | bd | bd | bd | 82 | bd |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0-2 | bd | Mediana (zakres): 2 (0-5) ^c | bd | bd | 46 | bd |
| | ≥3 | bd | | bd | bd | 54 | bd |
| Utrata z badania n/N (%) | bd | bd | bd | 2/15 (13) | Podano informację o 23/298 (8) pacjentach, którzy nie otrzymali infuzji AXI-CEL, w tym 20 (7) z powodu progresji choroby/zgonu, 1 (<1) z powodu zakażenia, 1 (<1) z powodu uzyskania CR po chemioterapii limfodeplecyjnej, 1 (<1) z powodu niewydolności nerek | bd | |
| Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres) | 3 (2-8) | 4 (2-6)/3 (2-6) ^b | bd | bd | 3 (2-11) | bd | |

| Charakterystyka | | Badanie | | | | | |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| | | AXI-CEL | | | | | |
| | | Melody 2019 | Mian 2019 | Mirza 2020 | Nahas 2019 | Nastoupil 2018 | Pennisi 2020 |
| Wcześniejsze leczenie | ≥3 linie leczenia (%) | bd | bd | bd | bd | 75 | 70 |
| Pierwotnie oporna choroba (%) | | bd | bd | bd | bd | 34 | bd |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne (%) | | bd | bd | bd | bd | 42 | bd |
| Nawrót po ASCT (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania (%) | | bd | ASCT: 55/63 ^b | bd | bd | ASCT: 33 alloSCT:2 przeciwciała anti-CD19:2 | alloSCT:11 przeciwciała anti-CD19: 5 |
| Interwencja | | | | | | | |
| Schemat leczenia | AXI-CEL poprzedzony limfodeplecyjną chemioterapią z zastosowaniem cyklofosfamidu oraz fludarabiny | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL |
| Kointerwencje | tocilizumab (bd) | bd | diuretyki (bd) | tocilizumab (67%) | tocilizumab (63%), kortykosteroidy (55%) | tocilizumab (bd) kortykosteroidy (bd) | bd |
| Dodatkowe informacje | Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dostępne są dla grupy 6 pacjentów leczonych w 1 ośrodku | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Metodyka | | | | | | | |
| Mediana okresu obserwacji (data cutoff) | 7,6 mies. (bd) | 5 mies. (bd) | bd | bd | 13,8 mies. (3,9–21,6) od leukaferozy 12,9 mies. (3,2–20,7) od infuzji CAR-T/bd | bd (bd) | bd |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB |
| Kierunek obserwacji | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| | AXI-CEL | | | | | |
| | Melody 2019 | Mian 2019 | Mirza 2020 | Nahas 2019 | Nastoupil 2018 | Pennis 2020 |
| Sponsor badania | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Lokalizacja badania | 3 ośrodki w USA | 1 ośrodek w USA | 1 ośrodek w USA | 1 ośrodek w USA | Wieloośrodkowe (17 akademickich ośrodków w USA) | 1 ośrodek w USA |
| Ocena wg skali NICE | 3/8 | 3/8 | 3/8 | 3/8 | 4/8 | 3/8 |
| Punkty końcowe | | | | | | |
| I-rzędowy PK | bd | bd | Wysięk płucny | Występowanie cytopenii | bd | bd |
| Pozostałe PK | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (CR, PD), • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) • bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • bezpieczeństwo | bd | <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie, • bezpieczeństwo | bezpieczeństwo (CRS, ICANS) |

ICANS – zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*)

a) Przedstawiono charakterystykę pacjentów z 3 ośrodków. W ramach analizy przedstawiono także wyniki dla pacjentów leczonych w 1 ośrodku (n = 6).

b) Przedstawiono charakterystykę łącznej populacji tj. wszystkich pacjentów ze wskazaniem leczenia AXI-CEL (n = 38)/przedstawiono charakterystykę pacjentów, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL (n = 27)

c) Szczegółowa charakterystyka dostępna dla 298 pacjentów poddanych leukaferizie (do 31 sierpnia 2018 roku), spośród których 275 pacjentów (93%) otrzymało leczenie AXI-CEL.

d) Mediana okresu obserwacji, dla której dostępne są dane dotyczące PFS.

Tabela 114.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL cz4.

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AXI-CEL | | | | | | |
| | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Sequeira 2018 | Sohlbach 2020 | Strati 2019 | Sworder 2019 | Wudhikarn 2020 |
| Cel badania | Ocena i porównanie bezpieczeństwa i skuteczności AXI-CEL ^a i TIS | Ocena bezpieczeństwa i skuteczności AXI-CEL i TIS ^a | Charakterystyka występowania neurologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących AXI-CEL | Ocena bezpieczeństwa i skuteczności AXI-CEL | Charakterystyka występowania neurologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących AXI-CEL | Charakterystyka odpowiedzi molekularnej i mechanizmów oporności u pacjentów stosujących AXI-CEL w zależności od poziomu wykrytego krążącego w komórkach DNA nowotworu (ctDNA) | Analiza obciążenia zdarzeniami niepożądanymi populacji pacjentów stosujących terapie CAR-T |
| Typ badania | Obserwacyjne, retrospektywne (rejestr) | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne |
| Kryteria włączenia | Pacjenci z 8 akademickich ośrodków w USA, którzy otrzymali AXI-CEL w (styczeń 2018-koniec lipca 2019) | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL lub TIS ^a w jednym z ośrodków we Francji (styczeń 2018–grudzień 2019) | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z akademickich ośrodków w USA (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, luty 2018-kwiecień 2018) | Pacjenci z opornym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z ośrodków w Niemczech | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z akademickich ośrodków w USA (Anderson Centre; styczeń 2018-kwiecień 2019) | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL w jednym z akademickich ośrodków w USA (Stanford University) | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL lub TIS ^a w jednym z akademickich ośrodków w USA (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre styczeń 2018–czerwiec 2019) |
| Kryteria wykluczenia | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Populacja | | | | | | | |
| Liczebność grupy | 163 | 28 | 6 | 9 | 95 | 30 | 43 |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 58 (18–85) | 59 (27–72) | bd | 64 (36–76) | 60 (18–85) | bd | bd |

| Charakterystyka | | Badanie | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|--------------|---------------|-------------------------|-------------|--------------|----------------|
| | | AXI-CEL | | | | | | |
| | | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Sequeira 2018 | Sohlbach 2020 | Strati 2019 | Sworder 2019 | Wudhikarn 2020 |
| Pacjenci ≥60 r.ż. (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Mężczyźni (%) | | bd | 57 | bd | bd | 75 | bd | bd |
| Rodzaj choroby n (%) | DLBCL | 125 (77) | 17 (61) | 6 (100) | 9 (100) | 72 (76) | 30 (100) | 43 (100) |
| | PMBCL | 3 (2) | 3 (11) | 0 | 0 | 6 (6) | 0 | 0 |
| | FL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | iNHL transformowany (w tym TFL) | TFL: 21 (13) | 0 | 0 | 0 | 17 (18) | 0 | bd |
| | TFL | 21 (13) | 8 (29) | 0 | 0 | 17 (18) | 0 | bd |
| | Transformacja Richtera | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | bd |
| | Inne | HGBL: 15 (9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Status ECOG (%) | 0 lub 1 | 86 | 21 (75) | bd | 56 | bd | bd | bd |
| | 2–4 | bd | 7 (25) | bd | 44 | bd | bd | bd |
| Stadium choroby (%) | III lub IV | bd | 20 (74) | bd | bd | bd | bd | bd |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0–2 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| | ≥3 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Utrata z badania n/N (%) | | 14/163 (9) z powodu zgonu | bd | bd | 1/9 (11) z powodu zgonu | bd | bd | bd |
| Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres) | | 3 (2-11) | bd | bd | bd | 4 (2-15) | bd | bd |
| Wcześniejsze leczenie | ≥3 linie leczenia (%) | bd | bd | bd | 100 | bd | bd | bd |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | AXI-CEL | | | | | | |
| | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Sequeira 2018 | Sohlbach 2020 | Strati 2019 | Sworder 2019 | Wudhikarn 2020 |
| Pierwotnie oporna choroba (%) | bd | 19 (68) | bd | bd | bd | bd | bd |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne (%) | bd | 26 (93) | bd | bd | bd | bd | bd |
| Nawrót po ASCT (%) | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania (%) | autoASCT: 29 | autoASCT: 25 alloASCT:4 | bd | bd | autoASCT:27 alloASCT:1 | bd | bd |
| Interwencja | | | | | | | |
| Schemat leczenia | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL | AXI-CEL |
| Kointerwencje | tocilizumab (62%) i kortykosteroidów (57%) | tocilizumab (57%) deksametazon (46%) | Profilaktyka przeciwpadaczkowa lewetyracetamem (100%) | bd | Profilaktyka przeciwpadaczkowa lewetyracetamem (100%) tocilizumab (98%) metyloprednizon (65%) i deksametazon (18%) | bd | bd |
| Dodatkowe informacje | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Metodyka | | | | | | | |
| Mediana okresu obserwacji (data cutoff) | bd (ocena odpowiedzi w 30 lub 90 dniu po infuzji) | 5,7 mies. (bd) | bd | 6 mies. (bd) | 4 mies. (bd) | 10 mies. (bd) | 9 mies. (bd) |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | IVB | IV B | IV B | IV B | IV B | IV B | IV B |
| Kierunek obserwacji | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny |
| Sponsor badania | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Lokalizacja badania | 8 ośrodków w USA | 1 ośrodek we Francji | 1 ośrodek w USA | 1 ośrodek w Niemczech | 1 ośrodek w USA | 1 ośrodek w USA | 1 ośrodek w USA |
| Ocena wg skali NICE | 3/8 | 2/8 | 2/8 | 2/8 | 2/8 | 2/8 | 3/8 |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| | AXI-CEL | | | | | | |
| | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Sequeira 2018 | Sohlbach 2020 | Strati 2019 | Sworder 2019 | Wudhikarn 2020 |
| Punkty końcowe | | | | | | | |
| I-rzędowy PK | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Pozostałe PK | <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (CRS), • odpowiedź na leczenie (ORR, CR) | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD) • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite • bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (neurologiczne zdarzenia niepożądane) | <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (CR, SD) | <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (neurologiczne zdarzenia niepożądane, CRS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) • przeżycie całkowite (OS) | <ul style="list-style-type: none"> • Poziom ctDNA • Progresja choroby • Przeżycie wolne od progresji • (ocena PK powiązana z poziomem wykrywanego ctDNA) | <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo terapii |

a) W tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów otrzymujących AXI-CEL.

C.2. TIS

Tabela 115.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla TIS

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | TIS | | | | | | | |
| | CIBMTR | Gajra 2019 | Gupta 2020 | Pennisi 2020 | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Svoboda 2019 | Wudhikarn 2020 |
| Cel badania | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS | Ocena bezpieczeństwa TISa i AXI-CEL na podstawie bazy danych FAERS (baza danych FDA zbierająca dane o zdarzeniach niepożądanych) | Ocena występowania ostrego uszkodzenia nerek i nieprawidłowości elektrolitowych po stosowaniu terapii CAR-T (TISa lub AXI-CEL) | Porównanie systemu stopniowania zdarzeń niepożądanych (CRS, ICANS) ASTCT z innymi tego typu stosowanymi systemami oceny CRS oraz ICAN | Ocena bezpieczeństwa i skuteczności TISa i AXI-CEL | Ocena bezpieczeństwa i skuteczności AXI-CEL i TIS ^a | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii TIS poprzedzonej limfodeplecją chemioterapią z zastosowaniem bendamustyny | Analiza obciążenia zdarzeniami niepożądanymi populacji pacjentów stosujących terapię CAR T |
| Typ badania | Obserwacyjne, prospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne (rejestr) | Obserwacyjne, retrospektywne | Retrospektywne, obserwacyjne | Obserwacyjne, retrospektywne (rejestr) | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne | Obserwacyjne, retrospektywne |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> DLBCL co najmniej 2 wcześniejsze terapie | Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek, którzy otrzymali terapię CAR T (do 31 marca 2019) | Pacjenci z DLBCL, którzy otrzymali terapię CAR T w jednym z ośrodków w USA (październik 2017–luty 2019) | Pacjenci z DLBCL, ALL, którzy otrzymali CAR-T ^a (luty 2018–marzec 2019) | Pacjenci z 8 akademickich ośrodków w USA, którzy otrzymali AXI-CEL (styczeń 2018–koniec lipca 2019) | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL lub TIS ^a w jednym z ośrodków we Francji (styczeń 2018–grudzień 2019) | Oporne/nawroto we chłoniaki | Pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali AXI-CEL lub TIS ^a w jednym z akademickich ośrodków w USA (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre styczeń 2018–czerwiec 2019) |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | | | |
|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|--------------|------------------|--------------|----------------|----|
| | TIS | | | | | | | | |
| | CIBMTR | Gajra 2019 | Gupta 2020 | Pennisi 2020 | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Svoboda 2019 | Wudhikarn 2020 | |
| Kryteria wykluczenia | bd | <ul style="list-style-type: none"> • brak informacji o wieku pacjenta • występowanie AE poza USA | bd | bd | bd | bd | bd | bd | |
| Populacja | | | | | | | | | |
| Liczebność grupy | 70 | 37 | 9 | 13 | 79 | 33 | 28 | 17 | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 65,1 (18,5-88,9) | bd | bd | 71 (45-85) | 67 (36-88) | 62 (28-75) | 65,5 (38-81) | bd | |
| Pacjenci ≥60 rż (%) | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | |
| Mężczyźni n (%) | 42 (61) | bd | bd | 38 | bd | 72 | 15 (54) | bd | |
| Rodzaj choroby n (%) | DLBCL | 68 (97) | 37 (100) | 9 (100) | 7 (54) | 64 (81) | 21 (64) | 18 (64) | bd |
| | PMBCL | bd | 0 | 0 | 0 | bd | 1 (3) | 0 | bd |
| | FL | 2 (3) | 0 | 0 | 0 | bd | 0 | 0 | bd |
| | iNHL transformowany (w tym TFL) | 19 (27) | 0 | 0 | 6 (46) | Tylko TFL: 5 (6) | 11 (33) | 10 (36) | bd |
| | TFL | bd | 0 | 0 | bd | 5 (6) | 10 (30) | 0 | bd |
| | Transformacja Richtera | bd | 0 | 0 | bd | bd | 0 | 0 | bd |
| | Inne | bd | 0 | 0 | bd | HGBL: (13) | 0 | 0 | bd |
| Status ECOG (%) | 0 lub 1 | 81 | bd | bd | bd | 74 (94) | 22 (37) | 28 (100) | bd |
| | 2-4 | bd | bd | bd | bd | bd | 11 (33) | 0 | bd |
| Stadium choroby (%) | III lub IV | 37 (53) | bd | bd | bd | bd | 26 (81) | bd | bd |

| Charakterystyka | | Badanie | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------|-----|---------|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| | | TIS | | | | | | | |
| | | CIBMTR | Gajra 2019 | Gupta 2020 | Pennisi 2020 | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Svoboda 2019 | Wudhikarn 2020 |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%) | 0–2 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| | ≥3 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Utrata z badania n/N (%) | | bd | bd | bd | bd | 3/79 (4) z powodu zgonu | bd | 4/28 (14) | bd |
| Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres) | | 3 (0-9) | bd | bd | bd | 4 (2-9) | bd | 3 (2-6) | bd |
| Wcześniejsze leczenie ≥3 linie leczenia n (%) | | 47 (67) | bd | bd | 9 (69) | bd | bd | bd | bd |
| Pierwotnie oporna choroba (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | 19 (58) | bd | bd |
| Oporność na 2 linię terapii lub kolejne (%) | | 22 (31) | bd | bd | bd | bd | 29 (88) | bd | bd |
| Nawrót po ASCT (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania (%) | | bd | bd | bd | alloSCT: 8 przeciwciała anty-CD19: 0 | autoASCT: 23 | auto-SCT: 10 (30) alloSCT: 0 | ASCT: 29 | bd |
| Interwencja | | | | | | | | | |
| Schemat leczenia | | TIS | CAR-T (TIS lub AXI-CEL) | CAR-T (TIS lub AXI-CEL) | TIS | TIS | TIS | TIS poprzedzony chemioterapią z zastosowaniem BEND w dawce 90 mg/m ² podawanej przez 2 dni | TIS |
| Kointerwencje | | bd | bd | tocilizumab (bd) deksametazon (bd) | tocilizumab (bd) kortykosteroidy (bd) | tocilizumab (13%) i kortykosteroidy (7%) | tocilizumabu (55) deksametazon (24) | bd | bd |
| Dodatkowe informacje | | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |

| Charakterystyka | Badanie | | | | | | | |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| | TIS | | | | | | | |
| | CIBMTR | Gajra 2019 | Gupta 2020 | Pennisi 2020 | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Svoboda 2019 | Wudhikarn 2020 |
| Metodyka | | | | | | | | |
| Mediana okresu obserwacji (data cutoff) | 5,8 mies. (maj 2019) | bd (maj 2018-marzec 2019) | Obserwacja: 60 dni | bd (bd) | bd (ocena odpowiedzi w 30 lub 90 dniu po infuzji) | 5,7 mies. (bd) | 5,5 mies. (czerwiec 2019) | 9 mies. (bd) |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB | IV B | IVB | IV B |
| Kierunek obserwacji | Prospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny | Retrospektywny |
| Sponsor badania | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Lokalizacja badania | 26 ośrodków na świecie | Ośrodki w USA | 2 ośrodki w USA | 1 ośrodek w USA | 8 ośrodków w USA | 1 ośrodek we Francji | 1 ośrodek w USA | 1 ośrodek w USA |
| Ocena wg skali NICE | 4/8 | 5/8 | 4/8 | 3/8 | 3/8 | 2/8 | 2/8 | 3/8 |
| Punkty końcowe | | | | | | | | |
| I-rzędowy PK | bd | Zdarzenia neurologiczne | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Pozostałe PK | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR, CR) • bezpieczeństwo (CRS) | bd | <ul style="list-style-type: none"> • występowanie ostrego uszkodzenia nerek, • nieprawidłowości elektrolitowe | Bezpieczeństwo (CRS, ICANS) | <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (CRS), • odpowiedź na leczenie (ORR, CR) | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD) • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite • bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR) • przeżycie wolne od progresji • bezpieczeństwo (CRS, neurologiczne AE) | |

a) W tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów otrzymujących TIS.

Aneks D. Ocena wiarygodności badań

Tabela 116.
Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych (skala NICE)

| Pytanie | AXI-CEL | | TIS | | SoC |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|------------|---------------|------------|
| | ZUMA-1 | Kochenderfer 2017 | JULIET | Schuster 2017 | SCHOLAR-1 |
| 1. Czy badanie było wielośrodkowe? | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5. Czy badanie było prospektywne? | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| SUMA | 7/8 | 5/8 | 7/8 | 5/8 | 6/8 |

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt.

Tabela 117.
Formularz oceny wiarygodności badań RWD AXI-CEL (skala NICE) cz1

| Pytanie | AXI-CEL | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|------------|------------|---------------|------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|--------------|
| | Abbasi 2020 | Byrne 2019 | CIBMTR | Faramand 2019 | Gajra 2019 | Gupta 2020 | Hashmi 2019 | Holtzman 2019 | Hsu 2019 | Jacobs 2018 | Kubusek 2019 |
| 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 5. Czy badanie było prospektywne? | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| SUMA | 4/8 | 3/8 | 5/8 | 3/8 | 5/8 | 4/8 | 2/8 | 2/8 | 4/8 | 4/8 | 3/8 |

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt.

Tabela 118.
Formularz oceny wiarygodności badań RWD AXI-CEL (skala NICE) cz2

| Pytanie | AXI-CEL | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------|---------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|------------------|--|
| | Longue 2020 | Melody 2020 | Mian 2019 | Mirza 2020 | Nahas 2019 | Nastoupil 2018 | Pennisi 2020 | Riedell 2020 | Sesques 2020 | Sequeira 2018 | Sohlbach 2020 | Strati 2019 | Sworder 2019 | Wudhikam 2020 | |
| 1. Czy badanie było wielośrodkowe? | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 5. Czy badanie było prospektywne? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 8. Czy przeprowadzono analizę wyników warstwach? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| SUMA | 2/8 | 3/8 | 3/8 | 3/8 | 3/8 | 4/8 | 3/8 | 3/8 | 4/8 | 2/8 | 2/8 | 2/8 | 2/8 | 3/8 | |

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt.

Tabela 119.
Formularz oceny wiarygodności badań RWD TIS (skala NICE)

| Pytanie | TIS | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| | CIBMTR | Gajra 2019 | Gupta 2020 | Pennisi 2020 | Riedell 2019 | Sesques 2020 | Svoboda 2019 | Wudhikarn 2020 |
| 1. Czy badanie było wielośrodkowe? | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 5. Czy badanie było prospektywne? | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUMA | 4/8 | 5/8 | 4/8 | 3/8 | 3/8 | 4/8 | 2/8 | 3/8 |

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt.

Aneks E. Pozostałe wyniki badań włączonych do analizy klinicznej

E.1. ZUMA-1 (AXI-CEL)

E.1.1. Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania

Badanie ZUMA-1 obejmowało jednorazowe podanie AXI-CEL poprzedzone chemioterapią limfodeplecyjną (na 5 dni przed podaniem AXI-CEL). W badaniu ZUMA-1 nie raportowano danych odnośnie do zaprzestania terapii AXI-CEL oraz utrat pacjentów z okresu obserwacji.

Tabela 120.
Ekspozycja na leczenie w badaniu ZUMA-1

| Kontynuowanie terapii | Faza I | Faza II | Faza I/II |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia AXI-CEL po leukaferizie, przed kondycjonowaniem | 1/8 (13) | 8/111 (7) | 9/119 (8) |
| Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia AXI-CEL po leukaferizie i kondycjonowaniu | 0/7 (0) | 2/103 (2) | 2/110 (2) |
| Pacjenci, którzy otrzymali leczenie AXI-CEL | 7/8 (88) | 101/111 (91) | 108/119 (91) |

Mediana [IQR] okresu od leukaferozy do infuzji AXI-CEL wynosiła 23 dni [21; 28]

Tabela 121.
Utrata z badania u pacjentów w badaniu ZUMA-1

| Kontynuowanie terapii | Faza I | Faza II | Faza I/II | |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | |
| Zgon ogółem | 4/7 (57) | 50/101 (50) | 54/108 (50) | |
| Pacjenci, u których wystąpił zgon | Zgon z powodu progresji choroby | 3/7 (43) | 47/101 (47) | 50/108 (46) |
| | Zgony związane z AE (adverse-event-related deaths) | 1/7 (14) | 3/101 (3) | 4/108 (4)^a |
| Pacjenci utraceni z obserwacji (lost to follow-up) | | bd | | |

Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.
a) W tym 2 związane z AXI-CEL (Axicabtagene cilocelel-related deaths).

E.2. JULIET (TIS)

E.2.1. Przeżycie całkowite

Tabela 122.

Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----|-----------------------------|
| Przeżycie całkowite (wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono infuzję TIS) | 13,9 mies. | 111 | 12 [7; NE] |
| | 19,3 mies. | 115 | 11,1 [6,6; NE] ^a |
| | maksymalnie 24 mies. | 115 | 10,3 [bd; bd] ^b |
| Pacjenci z CR | 19,3 mies. | 46 | NR [21; NE] ^a |
| Pacjenci z opornością na leczenie | 13,9 mies. | 61 | 9,4 [6,0; NE] |
| Pacjenci z nawrotem | 13,9 mies. | 50 | 11,7 [5,5; NE] |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a.

b) Dane pochodzą z abstraktu Bachanova 2019.

Tabela 123.

Zgon u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | N | n/N (%) |
|---------------|---------------------------|-----|---------------------------|
| Zgon | 13,9 mies. | 111 | 53/111 (48%) ^a |

a) Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah. Trzy zgony wystąpiły w ciągu 30 dni od infuzji. Łącznie 45 zgonów (85% zgonów) było spowodowanych progresją choroby. Pozostałymi przyczynami zgonów była niewydolność wielonarządowa (2 pacjentów) oraz krwotok wewnętrzny, przewlekła choroba nerek, krwotok z wrzodów dwunastnicy, rak neuroendokryny, krwotok płucny i posocznica (żadna z tych przyczyn nie była związana ze stosowaniem TIS)

Tabela 124.

Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu, leczonych TIS w badaniu JULIET (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Czas od infuzji | Mediana okresu obserwacji | N | % [95% CI] |
|-----------------|---------------------------|-----|--------------------------------|
| 6 mies. | 19,3 mies. | 115 | 61,5 [51,8; 69,8] ^a |
| | 13,9 mies. | 111 | 49 [39; 59] |
| 12 mies. | 19,3 mies. | 115 | 48 [38; 57] ^b |
| | 19,3 mies. | 115 | 43 [33; 53] ^b |

a) Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah.

b) Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a.

E.2.2. Przeżycie wolne od progresji

Tabela 125.

Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Ocena | Mediana okresu obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|---------|---------------------------|-----|-----------------------------------|
| Badacza | 19,3 mies. | 115 | 2,9 mies. [2,3; 4,2] ^a |

a) Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah.

Tabela 126.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych TIS w badaniu JULIET^a (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Czas od randomizacji | Mediana okresu obserwacji | N | % [95% CI] |
|-----------------------|---------------------------|-----|-------------------|
| 6 mies. (% [95% CI]) | | | 38,3 [28,9; 47,6] |
| 12 mies. (% [95% CI]) | 19,3 mies. | 115 | 34,9 [25,7; 44,2] |
| 18 mies. (% [95% CI]) | | | 34,9 [25,7; 44,2] |

a) Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah.

E.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 127.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET – ocena niezależnej komisji (okres obserwacji ≥3 mies.)

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji [n/N (%)] | |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| | 13,9 mies. | 19,3 mies. ^a |
| ORR | 48/93 (52) | 53/99 (54) |
| CR | 37/93 (40) | 40/99 (40) |
| PR | 11/93 (12) | 13/99 (13) |
| SD | 14/93 (15) | bd |
| PD | 24/93 (26) | bd |
| ORR utrzymująca się w 3 miesiącu | 35/93 (38) | bd |
| CR utrzymująca się w 3 miesiącu | 30/93 (32) | bd |
| PR utrzymująca się w 3 miesiącu | 5/93 (5) | bd |
| ORR utrzymująca się w 6 miesiącu | 30/93 (33) | bd |
| CR utrzymująca się w 6 miesiącu | 27/93 (29) | bd |
| PR utrzymująca się w 6 miesiącu | 3/93 (3) | bd |

a) Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a.

Tabela 128.

Odpowiedź na leczenie – populacja ITT (wszyscy pacjenci włączeni do badania JULIET)

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | N | n/N (%) |
|---------------|---------------------------|-----|--------------|
| ORR | 13,9 mies. | 165 | 56/165 (34%) |

Tabela 129.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących TIS – ocena niezależnej komisji

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|-------------------------------------|---------------------------|----|--------------------------|
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie | 13,9 mies. | bd | NR [10; NR] |
| | 19,3 mies. | bd | NR [bd; bd] ^a |

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

a) Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a.

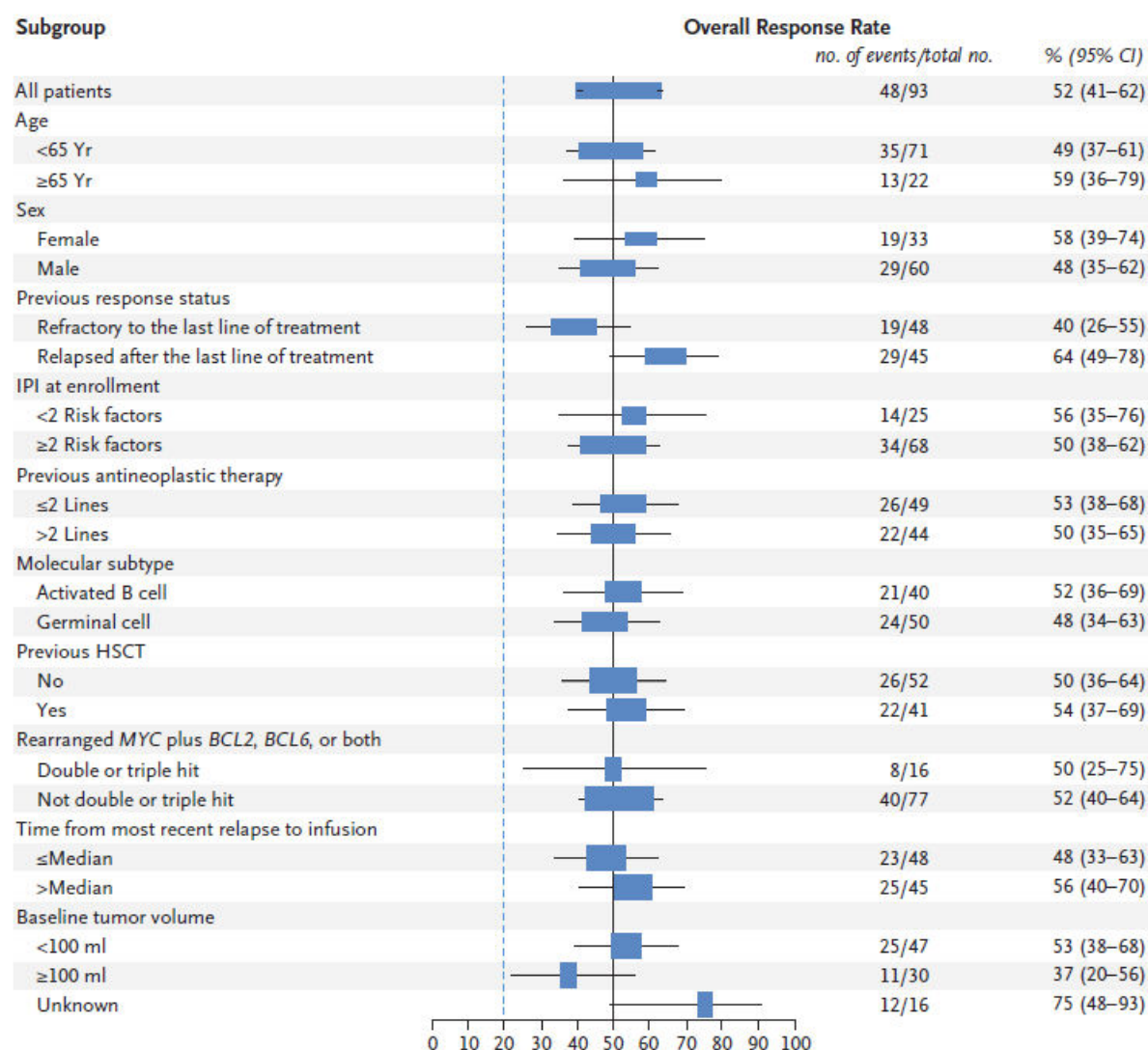
E.2.3.1 Analiza w podgrupach

Tabela 130.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET – analiza w podgrupach

| Podgrupa | | Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów | % [95% CI] |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Ogółem | | 48/93 | 52 [41, 62] |
| Wiek | <65 lat | 35/71 | 49 [37; 61] |
| | ≥65 lat | 13/22 | 59 [36; 79] |
| Płeć | Żeńska | 19/33 | 58 [39; 74] |
| | Męska | 29/60 | 48 [35; 62] |
| Status oporności/nawrotu | Oporność na ostatnią linię leczenia | 19/48 | 40 [26; 55] |
| | Nawrót po ostatniej linii leczenia | 29/45 | 64 [49; 78] |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny | <2 | 14/25 | 56 [35; 76] |
| | ≥2 | 34/68 | 50 [35; 65] |
| Liczba poprzednich linii leczenia | ≤2 linie | 26/49 | 53 [38; 68] |
| | >2 linie | 22/44 | 50 [35; 68] |
| Komórka pochodzenia | Nowotwory z aktywowanych komórek B (ang. <i>Activated B-cell</i>) | 21/40 | 52 [36; 69] |
| | Nowotwory B-komórkowe wywodzące się z centrów germinalnych (ang. <i>Germinal center B-cell</i>) | 24/50 | 48 [34; 63] |
| HSCT | NIE | 26/52 | 50 [36; 64] |
| | TAK | 22/41 | 54 [37; 69] |
| Rearanżacja MYC + BCL2, BCL6 lub obie rearanżacje | Podwójna lub potrójna (<i>double lub triple</i>) | 8/16 | 50 [25; 75] |
| | Brak podwójnej lub potrójnej | 40/77 | 52 [40; 64] |
| Czas od ostatniego nawrotu do infuzji | ≤mediana | 23/48 | 48 [33; 63] |
| | >mediana | 25/45 | 56 [40; 70] |
| Objętość guza | <100 ml | 25/47 | 53 [38; 68] |
| | ≥100 ml | 11/30 | 37 [20; 56] |
| | Nieznana | 12/16 | 75 [48; 93] |

Tabela 131.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniu JULIET – analiza w podgrupach



E.2.4. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 132.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące u pacjentów leczonych TIS ≤8 tygodni po infuzji (badanie JULIET)

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | Ogółem | Stopnia 3. | Stopnia 4. |
|----------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| CRS (wg skali Penn) | 13,9 mies. | 64/111 (58%) | 15/111 (14%) | 9/111 (8%) |
| | 19,3 mies. | bd | 26/115 (23%) | |
| Infekcje | 13,9 mies. | 38/111 (34%) | 20/111 (18%) | 2/111 (2%) |
| Cytopenia trwająca ≥28 dni | 13,9 mies. | 49/111 (44%) | 18/111 (16%) | 18/111 (16%) |
| | 19,3 mies. | bd | 39/115 (34%) ^a | |
| Zdarzenia neurologiczne | 13,9 mies. | 23/111 (21%) | 8/111 (7%) | 5/111 (8%) |

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | Ogółem | Stopnia 3. | Stopnia 4. |
|-------------------------|---------------------------|--------------|------------------------------|------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| | 19,3 mies. | bd | 13/115 (11%) ^{a, b} | |
| Gorączka neutropeniczna | 13,9 mies. | 17/111 (15%) | 14/111 (13%) | 2/111 (2%) |
| | 19,3 mies. | bd | 17/115 (15%) ^a | |
| Zespół rozpadu guza | 13,9 mies. | 1/111 (1%) | 1/111 (1%) | 0/111 (0%) |
| | 19,3 mies. | bd | 2/115 (2%) ^a | |

a) Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a.

b) Jeden przypadek obrzęku mózgu stopnia. 2.

Tabela 133.

Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych TIS z uwzględnieniem czasu wystąpienia

| Punkt końcowy | Ogółem | Ogółem (wystąpienie ≤8 tygodni po infuzji TIS) | Ogółem (wystąpienie >8 tygodni po infuzji TIS) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| AE ogółem | 111/111 (100%) | 111/111 (100%) | 69/96 (72%) |
| AE, które mogą mieć związek ze stosowanym lekiem (ang. <i>adverse event suspected to be related to study drug</i>) | 99/111 (89%) | 96/111 (86%) | 30/96 (31%) |
| SAE | 72/111 (65%) | 55/111 (50%) | 30/96 (31%) |
| SAE, które mogą mieć związek ze stosowanym lekiem (ang. <i>serious adverse event suspected to be related to study drug</i>) | 52/111 (47%) | 46/111 (41%) | 9/96 (9%) |
| AE stopnia 3. lub 4. | 99/111 (89%) | 94/111 (85%) | 47/96 (49%) |
| AE stopnia 3. lub 4., które mogą mieć związek ze stosowanym lekiem (ang. <i>adverse event suspected to be related to study drug</i>) | 70/111 (63%) | 64/111 (58%) | 21/96 (22%) |
| Zgon | 53/111 (48%) | ND | ND |

Mediana okresu obserwacji 13,9 mies.

Tabela 134.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe po infuzji raportowane u ≥10% pacjentów leczonych TIS w badaniu JUIET

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 3. | Stopnia 4. |
|-------------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| AE ogółem | 111/111 (100) | 31/111 (28) | 68/111 (61) |
| CRS | 64/111 (58) | 15/111 (14) | 9/111 (8) |
| Anemia | 53/111 (48) | 41/111 (37) | 2/111 (2%) |
| Gorączka | 39/111 (35) | 6/111 (5) | 0/111 (0) |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów | 38/111 (34) | 9/111 (8) | 28/111 (25) |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | 37/111 (33) | 6/111 (5) | 25/111 (23) |
| Zmniejszenie liczby krwinek białych | 37/111 (33) | 15/111 (14) | 19/111 (17) |
| Biegunka | 35/111 (32) | 1/111 (1) | 0/111 (0) |
| Nudności | 32/111 (29) | 1/111 (1) | 0/111 (0) |

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 3. | Stopnia 4. |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Niedociśnienie | 29/111 (26) | 7/111 (6) | 3/111 (3) |
| Zmęczenie | 28/111 (25) | 7/111 (6) | 0/111 (0) |
| Ból głowy | 25/111 (23) | 1/111 (1) | 0/111 (0) |
| Hipokaliemia | 25/111 (23) | 9/111 (8) | 0/111 (0) |
| Neutropenia | 22/111 (20) | 7/111 (6) | 15/111 (14) |
| Kaszel | 19/111 (17) | 0/111 (0) | 0/111 (0) |
| Duszność | 19/111 (17) | 5/111 (5) | 0/111 (0) |
| Hipomagnezemia | 19/111 (17) | 0/111 (0) | 0/111 (0) |
| Hipofosfatemia | 19/111 (17) | 15/111 (14) | 0/111 (0) |
| Zaparcia | 18/111 (16) | 1/111 (1) | 0/111 (0) |
| Gorączka neutropeniczna | 18/111 (16) | 14/111 (13) | 3/111 (3) |
| Obrzęk obwodowy | 17/111 (15) | 0/111 (0) | 0/111 (0) |
| Dreszcze | 14/111 (13) | 0/111 (0) | 0/111 (0) |
| Trombocytopenia / małopłytkowość | 14/111 (13) | 3/111 (3) | 10/111 (9) |
| Zmniejszony apetyt | 13/111 (12) | 4/111 (4) | 0/111 (0) |
| Nieukładowe zawroty głowy | 13/111 (12) | 0/111 (0) | 0/111 (0) |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 13/111 (12) | 1/111 (1) | 0/111 (0) |
| Niepokój | 12/111 (11) | 2/111 (2) | 0/111 (0) |
| Zwiększone stężenie kreatyniny | 12/111 (11) | 4/111 (4) | 0/111 (0) |
| Tachykardia | 12/111 (11) | 3/111 (3) | 0/111 (0) |
| Spadek masy ciała | 12/111 (11) | 3/111 (3) | 0/111 (0) |

Dane dla mediany okresu obserwacji: 13,9 mies.

Tabela 135.
Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące u pacjentów leczonych TIS (badanie JULIET)

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 3. | Stopnia 4. |
|----------------------------------------|-------------|------------|------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| CRS | 30/111 (27) | 11/111 (9) | 8/111 (7) |
| Gorączka neutropeniczna | 9/111 (8) | 6/111 (5) | 3/111 (3) |
| Gorączka | 8/111 (7) | 5/111 (5) | 0/111 (0) |
| Ostre uszkodzenie nerek | 4/111 (4) | 1/111 (1) | 2/111 (2) |
| Encefalopatia | 4/111 (4) | 1/111 (1) | 3/111 (3) |
| Zmęczenie | 4/111 (4) | 4/111 (4) | 0/111 (0) |
| Zakażenie <i>Clostridium difficile</i> | 3/111 (3) | 3/111 (3) | 0/111 (0) |
| Stan zdezorientowania | 3/111 (3) | 3/111 (3) | 0/111 (0) |
| Duszność | 3/111 (3) | 2/111 (2) | 0/111 (0) |

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 3. | Stopnia 4. |
|---------------------------------|-----------|------------|------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Niewydolność wielonarządowa | 3/111 (3) | 0/111 (0) | 3/111 (3) |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów | 3/111 (3) | 1/111 (1) | 2/111 (2) |
| Zapalenie płuc | 3/111 (3) | 3/111 (3) | 0/111 (0) |

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2018 dotyczącego leku Kymriah.

E.2.5. Jakość życia

Nie raportowano danych odnośnie do jakości życia chorych leczonych TIS, które można byłoby zestawić z wynikami jakości życia w badaniach dla AXI-CEL.

E.2.6. Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania

W badaniu JULIET nie raportowano danych odnośnie do zaprzestania terapii TIS oraz utrat pacjentów z okresu obserwacji. Raportowano natomiast liczbę pacjentów, którzy nie otrzymali i otrzymali leczenie po przeprowadzonej leukaferizie (Tabela 136)

Tabela 136.
Ekspozycja na leczenie w badaniu JULIET*

| Kontynuowanie terapii | n/N (%) |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Pacjenci, którzy nie rozpoczęli zaplanowanego leczenia TIS po leukaferizie | 52/167 (31%) |
| Pacjenci, którzy otrzymali leczenie TIS | 115/167 (69%) |

*Dane z publikacji Schuster 2018a.

E.3. SCHOLAR-1 (SoC)

E.3.1. Przeżycie całkowite

Tabela 137.
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SoC

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | N | Mediana [95% CI] ^a |
|---------------|---------------------------|-----|-------------------------------|
| OS | bd | 603 | 6,3 [5,9; 7,0] |
| | | 18 | CR: 14,9 [bd] ^b |
| | | 63 | PR: 6,9 [bd] ^b |
| | | 291 | NR: 4,6 [bd] ^b |

a) Mediana w miesiącach; NR – nie osiągnięto (ang. not reached); NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimated)

b) Dane pochodzą z raportu NICE 2019, wyniki w podziale dla pacjentów odnośnie do uzyskania oraz rodzaju odpowiedzi na leczenie.

Tabela 138.
Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych SoC

| Czas od randomizacji | N | % [95% CI] |
|----------------------|-----|--------------------------|
| 6 mies. | | 53 [49; 57] ^a |
| 12 mies. | 603 | 28 [25; 32] |
| 24 mies. | | 20 [16; 23] |

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL.

Tabela 139.
Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych SoC w zależności od uzyskania oraz rodzaju odpowiedzi na leczenie^a

| Rodzaj odpowiedzi na leczenie | Czas od randomizacji | N | % [95% CI] |
|-------------------------------|----------------------|-----|------------|
| CR | | | |
| CR | 6 mies. | 18 | 83 [bd] |
| | 12 mies. | 63 | 56 [bd] |
| | 24 mies. | 291 | 40 [bd] |
| PR | | | |
| PR | 6 mies. | 18 | 63 [bd] |
| | 12 mies. | 63 | 44 [bd] |
| | 24 mies. | 291 | 34 [bd] |
| NR | | | |
| NR | 6 mies. | 18 | 41 [bd] |
| | 12 mies. | 63 | 20 [bd] |
| | 24 mies. | 291 | 14 [bd] |

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL.

Tabela 140.
Zgon u pacjentów leczonych SoC

| Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji | n/N | % |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|---------|----|
| Zgon^a | bd | 505/603 | 84 |
| Zgon (od momentu zastosowania terapii ratunkowej) | bd | 84/603 | 14 |

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL.

E.3.2. Przeżycie wolne od progresji

W badaniu SCHOLAR-1 nie raportowano danych odnośnie do PFS.

E.3.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 141.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych SoC

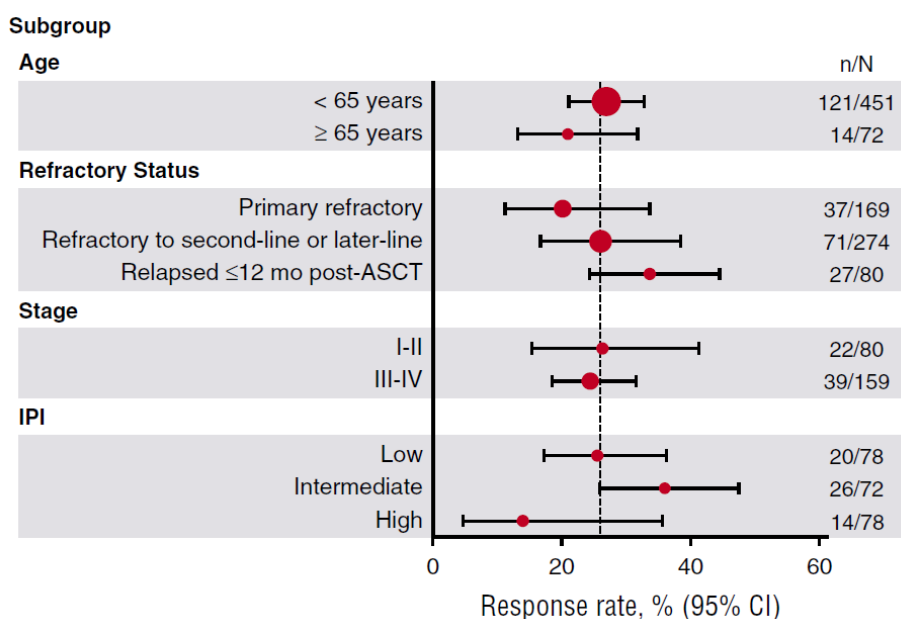
| Punkt końcowy | n/N | % [95% CI] |
|---------------|---------|-------------|
| ORR | 136/523 | 26 [21; 31] |
| CR | 37/523 | 7 [3; 15] |
| PR | 94/523 | 18 [13; 23] |

Tabela 142.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych SoC – analiza w podgrupach

| Podgrupa | n/N | % [95% CI] |
|--------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|
| ORR | | |
| Ogółem | 136/523 | 26 [21; 31] |
| Wiek | <65 lat | 27 [21; 33] ^a |
| | ≥65 lat | 21 [13; 32] ^a |
| Status oporności na leczenie | Pierwotna oporność | 20 [11; 34] |
| | Oporność po ≥2 liniach leczenia | 26 [17; 39] |
| | Nawrót ≤12 mies. po ASCT | 34 [24; 45] |
| Stadium choroby | I lub II | 26 [15; 41] ^a |
| | III lub IV | 25 [19; 32] ^a |
| Międzynarodowy Indeks Prognostyczny | Niski (0–1) | 26 [17; 36] ^a |
| | Pośredni (2–3) | 36 [26; 48] ^a |
| | Wysoki (4) | 14 [5; 36] ^a |
| CR | | |
| Ogółem | 37/523 | 7 [3; 15] |
| Status oporności na leczenie | Pierwotna oporność | bd |
| | Oporność po ≥2 liniach leczenia | bd |
| | Nawrót ≤12 mies. po ASCT | 15 [6; 31] |

a) Dane odczytano z wykresu.

Tabela 143.
ORR u pacjentów leczonych SoC – analiza w podgrupach



E.3.4. Bezpieczeństwo

Tabela 144.
Analiza bezpieczeństwa u pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1

| Punkt końcowy | Badanie składowe SCHOLAR-1 [n/N (%)] | | | | | | |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| | MDACC | IA/MC | | LY. 12 | | CORAL ^d | |
| | SoC | IA/MC pacjenci z USA | IA/MC pacjenci z Francji | SoC (GDP) | SoC (DHAP) | SoC (R-ICE) | SoC (R-DHAP) |
| | | SoC | SoC | | | | |
| AE | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| AE 3–4 stopnia | bd | bd | bd | 143/306 (47) | 186/304 (61) | bd | bd |
| SAE | bd | bd | bd | bd | bd | 58/197 (29) | 68/191 (36) |
| Konieczność zastosowania transfuzji płytek krwi | bd | bd | bd | bd | bd | 69/197 (35) | 109/191 (57) |
| Zgon | bd | 210/767 (27) ^a | 221/820 (27) ^b | bd | bd | 6/197 (3) | 10/191 (5) |
| Zgon związany z leczeniem | bd | bd | bd | 2/306 (1) ^c | 6/304 (2) ^c | bd | bd |

a) Dane z publikacji Maurer 2014 dla grupy badania z USA (n = 767 pacjentów), w tym dla 680 pacjentów z grupy MER (*Molecular Epidemiology Resource*) i 87 pacjentów z grupy NCCTG-N0489.

b) Dane z publikacji Maurer 2014 dla grupy badania z Francji (n = 820 pacjentów), w tym dla 220 pacjentów z grupy z Lyonu i 600 pacjentów z grupy GELA.

c) Dane z publikacji Crump 2014. Populacja ogólna badania to pacjenci z NHL: 419/619 (68%) pacjentów badania LY. 12 miała diagnozę DLBCL, pozostałymi podtypami histologicznymi NHL były: niezłośliwy NHL powstały w wyniku transformacji (w tym FL): 87/619 (14%), chłoniak z komórek T obwodowych: 27/619 (4%), chłoniak anaplastyczny z dużych komórek: 23/619 (4%) oraz PMBCL: 18/619 (3%).

d) Dane z publikacji Gisselbrecht 2010 (wyniki dla fazy indukcji badania CORAL). Około 100% pacjentów badania CORAL miało histologię DLBCL: 383/396 (97%), pozostałe podtypy histologiczne to: FL stopnia 3.: 3/396 (1%), . FL stopnia 2.: 6/396 (1%), chłoniak z komórek T: 2/396 (1%), HL: 2/396 (1%).

Tabela 145.
AE szczegółowe u pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1

| Punkt końcowy | Badanie składowe SCHOLAR-1 [n/N (%)] | | | | | |
|---------------------------------------------|--------------------------------------|-------|---------------------------|---------------------------|--------------------|--------------|
| | MDACC | IA/MC | LY. 12 | | CORAL ^c | |
| | SoC | SoC | SoC | SoC (DHAP) | SoC (R-ICE) | SoC (R-DHAP) |
| Ogółem | | | | | | |
| Hospitalizacje | bd | bd | 144/306 (47) ^a | 301/304 (99) ^a | bd | bd |
| Podgrupa DLBCL | | | | | | |
| Gorączka neutropeniczna | bd | bd | 40/220 (18) ^b | 73/209 (35) ^b | bd | bd |
| Hospitalizacje z powodu AE / choroby | bd | bd | 55/220 (25) ^b | 86/209 (41) ^b | bd | bd |

a) Dane z publikacji Crump 2014. Populacja ogólna badania to pacjenci z NHL: 419/619 (68%) pacjentów badania LY. 12 miała diagnozę DLBCL, pozostałymi podtypami histologicznymi NHL były: niezłośliwy NHL powstały w wyniku transformacji (w tym FL): 87/619 (14%), chłoniak z komórek T obwodowych: 27/619 (4%), chłoniak anaplastyczny z dużych komórek: 23/619 (4%) oraz PMBCL: 18/619 (3%).

b) Dane z publikacji Kuruvilla 2015 dla pacjentów badania LY. 12 wyłącznie z histologią DLBCL (n = 429 pacjentów).

c) Dane z publikacji Gisselbrecht 2010 (wyniki dla fazy indukcji badania CORAL). Około 100% pacjentów badania CORAL miało histologię DLBCL: 383/396 (97%), pozostałe podtypy histologiczne to: FL stopnia 3.: 3/396 (1%), . FL stopnia 2.: 6/396 (1%), chłoniak z komórek T: 2/396 (1%), HL: 2/396 (1%).

Tabela 146.
SAE szczegółowe raportowane ≥5% pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1

| Punkt końcowy | Badanie składowe SCHOLAR-1 [n/N (%)] | | | | | |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------|-------------|-------------|--------------------|--------------|
| | MDACC | IA/MC | LY. 12 | | CORAL ^c | |
| | SoC | SoC | SoC (GDP) | SoC (DHAP) | SoC (R-ICE) | SoC (R-DHAP) |
| SAE | | | | | | |
| Neutropenia | bd | bd | bd | bd | 32/197 (16) | 31/191 (16) |
| SAE 3–4. stopnia | | | | | | |
| Zakrzepica / zatorowość | bd | bd | 18/306 (6) | 18/304 (6) | bd | bd |
| Zmęczenie | bd | bd | 30/306 (10) | 28/304 (9) | bd | bd |
| Nudności | bd | bd | 13/306 (4) | 25/304 (8) | bd | bd |
| Wymioty | bd | bd | 22/306 (7) | 21/304 (7) | bd | bd |
| Infekcja z neutropenią 3–4 stopnia | bd | bd | 18/306 (6) | 28/304 (9) | bd | bd |
| Infekcja bez neutropenii | bd | bd | 21/306 (7) | 22/304 (7) | bd | bd |
| Gorączka neutropeniczna | bd | bd | 28/306 (9) | 70/304 (23) | bd | bd |
| Omdlenie | bd | bd | 7/306 (2) | 16/304 (5) | bd | bd |

a) Dane z publikacji Crump 2014. Populacja ogólna badania to pacjenci z NHL: 419/619 (68%) pacjentów badania LY. 12 miała diagnozę DLBCL, pozostałymi podtypami histologicznymi NHL były: niezłośliwy NHL powstały w wyniku transformacji (w tym FL): 87/619 (14%), chłoniak z komórek T obwodowych: 27/619 (4%), chłoniak anaplastyczny z dużych komórek: 23/619 (4%) oraz PMBCL: 18/619 (3%).

b) Dane z publikacji Kuruvilla 2015 dla pacjentów badania LY. 12 wyłącznie z histologią DLBCL (n = 429 pacjentów).

c) Dane z publikacji Gisselbrecht 2010 (wyniki dla fazy indukcji badania CORAL). Około 100% pacjentów badania CORAL miało histologię DLBCL: 383/396 (97%), pozostałe podtypy histologiczne to: FL stopnia 3.: 3/396 (1%), . FL stopnia 2.: 6/396 (1%), chłoniak z komórek T: 2/396 (1%), HL: 2/396 (1%).

E.3.5. Jakość życia

Nie raportowano danych odnośnie do jakości życia chorych leczonych SoC.

E.3.6. Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania

W badaniu SCHOLAR-1 nie raportowano danych odnośnie do ekspozycji na leczenie.

Tabela 147.
Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1

| Przyczyna zaprzestania terapii | Badanie składowe SCHOLAR-1 [n/N (%)] | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | IA/MC ^a | | LY. 12 ^b | | CORAL ^c | |
| | Grupa MER (pacjenci z USA) | Grupa z Lyonu (pacjenci z Francji) | SoC (GDP) | SoC (DHAP) | SoC (R-ICE) | SoC (R-DHAP) |
| | SoC | SoC | | | | |
| Zaprzestanie terapii w trakcie okresu leczenia (zakończona faza indukcji) | | | | | | |
| Ogółem | 128/680 (19) | 39/261 (15) | 112/303 (37) | 127/302 (42) | 63/169 (37) | 56/161 (35) |
| Zgon | bd | bd | 4/303 (1) | 6/302 (2) | 1/169 (1) | 1/161 (1) |
| Zgon związany z AE w trakcie fazy indukcji | 13/680 (2) | 11/261 (4) | bd | bd | bd | bd |
| Progresja choroby | bd | bd | 78/303 (26) | 87/302 (29) | bd | bd |
| AE | bd | bd | 5/303 (2) | 9/302 (3) | 0/169 (0) | 6/161 (4) |
| Zaprzestanie terapii w trakcie ASCT | | | | | | |
| Ogółem | bd | bd | 33/191 (17) | 26/175 (15) | 5/101 (5) | 8/105 (8) |
| Progresja choroby | bd | bd | 19/191 (10) | 13/175 (7) | bd | bd |
| AE | bd | bd | 1/191 (1) | 0/175 (0) | bd | bd |
| Zgon | bd | bd | 0/191 (0) | 1/175 (1) | bd | bd |

a) Dane z publikacji Thompson 2014 dla grupy badania z USA/Francji (n = 941 pacjentów): USA: grupa MER (*Molecular Epidemiology Resource*) obejmuje 680 pacjentów, Francja: grupa z Lyonu obejmuje 261 pacjentów.

b) Dane z publikacji Crump 2014. Populacja ogólna badania to pacjenci z NHL: 419/619 (68%) pacjentów badania LY. 12 miała diagnozę DLBCL, pozostałymi podtypami histologicznymi NHL były: niezłośliwy NHL powstały w wyniku transformacji (w tym FL): 87/619 (14%), chłoniak z komórek T obwodowych: 27/619 (4%), chłoniak anaplastyczny z dużych komórek: 23/619 (4%) oraz PMBCL: 18/619 (3%).

c) Dane z publikacji Gisselbrecht 2010 (wyniki dla fazy indukcji badania CORAL). Około 100% pacjentów badania CORAL miało histologię DLBCL: 383/396 (97%), pozostałe podtypy histologiczne to: FL stopnia 3.: 3/396 (1%), FL stopnia 2.: 6/396 (1%), chłoniak z komórek T: 2/396 (1%), HL: 2/396 (1%).

Tabela 148.
Utrata z badania u pacjentów leczonych SoC w ramach składowych badania SCHOLAR-1

| Przyczyna utraty | Badanie składowe SCHOLAR-1 [n/N (%)] | | | | | |
|------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------|------------|--------------------|--------------|
| | IA/MC ^a | | LY. 12 ^b | | CORAL ^c | |
| | Grupa MER (pacjenci z USA) | Grupa z Lyonu (pacjenci z Francji) | SoC (GDP) | SoC (DHAP) | SoC (R-ICE) | SoC (R-DHAP) |
| | SoC | SoC | | | | |
| Utrata z okresu obserwacji ogółem | 47/552 (9) | 14/222 (6) | bd | bd | bd | bd |

| Przyczyna utraty | Badanie składowe SCHOLAR-1 [n/N (%)] | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------|--------------------|-----------------|
| | IA/MC ^a | | LY. 12 ^b | | CORAL ^c | |
| | Grupa MER (pacjenci z USA) | Grupa z Lyonu (pacjenci z Francji) | SoC (GDP) | SoC (DHAP) | SoC (R-ICE) | SoC (R-DHAP) |
| | SoC | SoC | | | | |
| Zgon/inne przyczyny | 39/552 (7) | 12/222 (5) | bd | bd | bd | bd |
| Zgon/nieznany status choroby | 8/552 (1) | 2/222 (1) | bd | bd | bd | bd |

a) Dane z publikacji Thompson 2014 dla grupy badania z USA/Francji (n = 941 pacjentów): USA: grupa MER (*Molecular Epidemiology Resource*) obejmuje 680 pacjentów, Francja: grupa z Lyonu obejmuje 261 pacjentów.

b) Dane z publikacji Crump 2014. Populacja ogólna badania to pacjenci z NHL: 419/619 (68%) pacjentów badania LY. 12 miała diagnozę DLBCL, pozostałymi podtypami histologicznymi NHL były: niezłośliwy NHL powstały w wyniku transformacji (w tym FL): 87/619 (14%), chłoniak z komórek T obwodowych: 27/619 (4%), chłoniak anaplastyczny z dużych komórek: 23/619 (4%) oraz PMBCL: 18/619 (3%).

c) Dane z publikacji Gisselbrecht 2010 (wyniki dla fazy indukcji badania CORAL). Około 100% pacjentów badania CORAL miało histologię DLBCL: 383/396 (97%), pozostałe podtypy histologiczne to: FL stopnia 3.: 3/396 (1%), . FL stopnia 2.: 6/396 (1%), chłoniak z komórek T: 2/396 (1%), HL: 2/396 (1%).

E.4. Badania obserwacyjne dla AXI-CEL i TIS

E.4.1. Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania

Tabela 149.
Ekspozycja na leczenie AXI-CEL w badaniach RWD

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) |
|------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------|
| Pacjenci, którzy otrzymali AXI-CEL | Nastoupil 2020 | 275/298 ^a (92) |
| | Byrne 2019 | 8/25 (32) ^b |
| | Mian 20 | 27/38 (71) |
| | Riedell 2019 | 149/163 ^c (91) |
| Utrata z badania (ogółem) | Byrne 2019 | 17/25 (68) |
| | CIBMTR | 183/933 (20) |
| Utrata z badania z powodu zgonu | Byrne 2019 | 6/25 (24) |
| Utrata z <i>follow-up</i> | Byrne 2019 | 1/25 (4) |
| Utrata z powodów klinicznych | Byrne 2019 | 1/25 (4) |
| Utrata z powodu braku zgody na udział w badaniu | CIBMTR | 86/933 (9) |
| Utrata z powodu przeniesienia do innego ośrodka leczenia | Byrne 2019 | 2/25 (8) |
| Utrata z powodu podania AXI-CEL w ramach badań klinicznych | CIBMTR | 82/933 (9) |
| Utrata z powodu niekompletnych danych | CIBMTR | 82/933 (2) |
| Utrata z innych z innych powodów | Byrne 2019 | 10/25 (40) ^a |

ICANS – zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*)

a) 300 pacjentów poddano leukaferezii. Dane z publikacji Jain 2019

b) Spośród włączonych do badania pacjentów: 10 pacjentów nie zakwalifikowało się do terapii, 7 pacjentów oczekiwało na refundację terapii AXI-CEL.

c) 163 osoby poddano leukaferezii.

Tabela 150.
Ekspozycja na leczenie TIS w badaniach RWD

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) |
|--------------------------------|--------------|------------|
| Pacjenci, którzy otrzymali TIS | Riedell 2019 | 75/79 (95) |

E.5. Kochenderfer 2017 (AXI-CEL)

Brak danych dla: OS, PFS, jakości życia oraz ekspozycji na leczenie, zaprzestania terapii i utraty pacjentów z badania.

E.5.1. Bezpieczeństwo terapii

Dane raportowano łącznie dla chorych z DLBCL, PMBCL, TFL, DLBCL z transformacji CLL, MCL.

Tabela 151.
Zdarzenia niepożądane ogółem występujące u pacjentów leczonych AXI-CEL z badania Kochenderfer 2017 (DLBCL, PMBCL, TFL, MCL, inne)

| Punkt końcowy | Ogółem |
|------------------------|-------------|
| | n/N (%) |
| AE prowadzące do zgonu | 0/22 (0) |
| SAE | 14/22 (64) |
| AE (inne niż SAE) | 22/22 (100) |

*Dane z raportu NCT00924326. W tabeli uwzględniono dane dla 22 pacjentów przyjmujących przed infuzją AXI-CEL zredukowane dawki CTH, czyli pacjentów uwzględnionych w publikacjach pełnotekstowych badania.

Tabela 152.
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych AXI-CEL z badania Kochenderfer 2017 z uwzględnieniem stopnia ciężkości (DLBCL, PMBCL, TFL, MCL, inne)

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 3. | Stopnia 4. |
|-------------------------|---------|------------|------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Zdarzenia neurologiczne | bd | 12/22 (55) | |
| Niedociśnienie | bd | 4/22 (18) | |

E.6. Schuster 2017 (TIS)

E.6.1. Przeżycie całkowite

Tabela 153.
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych TIS w badaniu Schuster 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Punkt końcowy | Grupa | Mediana okresu obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|---------------|-------|---------------------------|----|---------------------|
| | DLBCL | 28,6 mies. | 14 | 22,2 mies. [bd; bd] |

| Punkt końcowy | Grupa | Mediana okresu obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|---------------------|--------|---------------------------|----|--------------------------|
| Przeżycie całkowite | FL | | 14 | NR [bd; bd] |
| | Ogółem | | 28 | NR [bd, bd] ^a |
| | DLBCL | | 14 | 22,2 mies. [10,9; 45,6] |
| | FL | 49 mies. ^b | 14 | NR [27,2, NE] |
| | Ogółem | | 28 | bd |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane z raportu ICER 2018. b) Dane z publikacji Chong 2019.

E.6.2. Przeżycie wolne od progresji

Tabela 154.

Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych TIS w badaniu Schuster 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Ocena | Grupa | Mediana okresu obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|---------|--------|---------------------------|----|----------------------|
| Badacza | DLBCL | | 14 | 3,2 mies. [0,9; NR] |
| | FL | 28,6 mies. | 14 | NR [bd; bd] |
| | Ogółem | | 28 | bd |
| | DLBCL | | 14 | 5,8 mies. [1,6; NE] |
| | FL | 49 mies. ^a | 14 | 32,4 mies. [3,5; NE] |
| | Ogółem | | 28 | bd |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*)¹ NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane z publikacji Chong 2019

E.6.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 155.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TIS w badaniu Schuster 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Punkt końcowy | Grupa | n/N (%) |
|-------------------|--------|-----------------------|
| ORR w 3. miesiącu | DLBCL | 7/14 (50) |
| | FL | 11/14 (79) |
| | Ogółem | 18/28 (64) |
| CR w 6. miesiącu | DLBCL | 6/14 (43) |
| | FL | 10/14 (71) |
| | Ogółem | 16/28 (57) |
| PR w 6. miesiącu | DLBCL | bd |
| | FL | bd |
| | Ogółem | 2/28 (7) ^a |

a) Dane z raportu ICER 2018.

Tabela 156.
Odpowiedź na leczenie – w badaniu Schuster 2017 (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Punkt końcowy | Grupa | Mediana okresu obserwacji | N | % [95% CI] |
|---------------|-------|---------------------------|----|--------------|
| ORR | DLBCL | 28,6 mies. | 14 | 86% [33; 98] |
| | FL | | 14 | bd |
| CR | DLBCL | 49 mies. ^a | bd | 46% [bd' bd] |
| | FL | | bd | 71% [bd; bd] |

a) Dane z publikacji Chong 2019.

Tabela 157.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących TIS (pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS)

| Punkt końcowy | Grupa | Mediana okresu obserwacji | N | Mediana [95% CI] |
|-------------------------------------|-------|---------------------------|----|------------------|
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie | DLBCL | 28,6 mies. | 14 | NR [bd; bd] |
| | FL | | 14 | NR [bd; bd] |
| | DLBCL | 49 mies. ^a | bd | NR [3,2; NE] |
| | FL | | bd | NR [9,5; NE] |

NE - brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);
 a) Dane z publikacji Chong 2019.

E.6.4. Bezpieczeństwo terapii

Dane raportowano łącznie dla chorych z DLBCL (50%) i FL (50%).

Tabela 158.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące u pacjentów leczonych TIS (pacjenci z DLBCL i FL z badania Schuster 2017)

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 1. | Stopnia 2. | Stopnia 3. | Stopnia 4. | Stopnia 5. |
|----------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| CRS | 16/28 (57) | 0/28 (0) | 11/28 (39) | 4/28 (14) | 1/28 (4) | 0/28 (0) |
| Zdarzenia neurologiczne | 11/28 (39) | 4/28 (14) | 4/28 (14) | 1/28 (4) | 1/28 (4) | 1/28 (4) |
| Rodzaje zdarzeń neurologicznych | | | | | | |
| Encefalopatia | 3/28 (11) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 1/28 (4) | 1/28 (4) | 1/28 (4) |
| Majaczenie | 2/28 (7) | 0/28 (0) | 2/28 (7) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) |
| Drżenie | 2/28 (7) | 2/28 (7) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) |
| Zaburzenia poznawcze | 1/28 (4) | 1/28 (4) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) |
| Dezorientacja | 1/28 (4) | 0/28 (0) | 1/28 (4) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) |
| Mimowolne ruchy | 1/28 (4) | 1/28 (4) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) |
| Upośledzenie pamięci | 0/28 (0) | 1/28 (4) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) | 0/28 (0) |

Mediana okresu obserwacji: 28,6 miesiąca.

Tabela 159.
Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych TIS (liczba zdarzeń u pacjentów z DLBCL i FL z badania Schuster 2017)

| Punkt końcowy | Ogółem | Stopnia 1. | Stopnia 2. | Stopnia 3. | Stopnia 4. | Stopnia 5. |
|-------------------------------------------------------|--------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 16 | 2 | 6 | 7 | 1 | 0 |
| Zaburzenia serca | 8 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zaburzenia oka | 7 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| Zaburzenia układu pokarmowego | 42 | 28 | 10 | 4 | 0 | 0 |
| Zburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 46 | 29 | 14 | 3 | 0 | 0 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 18 | 0 | 13 | 4 | 1 | 0 |
| Zakażenia i infestacje | 44 | 30 | 7 | 1 | 0 | 0 |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | 92 | 35 | 25 | 20 | 12 | 0 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 92 | 64 | 15 | 11 | 2 | 0 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 25 | 20 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 28 | 17 | 5 | 4 | 1 | 1 |
| Zaburzenia psychiczne | 10 | 2 | 6 | 2 | 0 | 0 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 9 | 6 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | 30 | 10 | 14 | 3 | 3 | 0 |
| Zburzenia skóry i tkanki podskórnej | 21 | 12 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| Zaburzenia naczyniowe | 12 | 1 | 5 | 5 | 1 | 0 |

Tabela 160.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3. 4. i 5. stopnia (badanie Schuster 2017)

| Punkt końcowy | Stopnia 3. | Stopnia 4. | Stopnia 5. |
|---------------------------------------------|------------|------------|------------|
| | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | |
| Anemia | 3 | 0 | 0 |
| Inne zaburzenia krwi i układu limfatycznego | 1 | 0 | 0 |
| Gorączka neutropeniczna | 3 | 0 | 0 |
| Leukocytoza | 0 | 1 | 0 |
| Zaburzenia serca | | | |
| Migotanie przedsionków | 1 | 0 | 0 |
| Zatrzymanie pracy serca | 0 | 1 | 0 |
| Zaburzenia oka | | | |
| Zaburzenia nerwu wzrokowego | 0 | 1 | 0 |

| Punkt końcowy | Stopnia 3. | Stopnia 4. | Stopnia 5. |
|----------------------------------------------------------|----------------|------------|------------|
| | Liczba zdarzeń | | |
| Zaburzenia układu pokarmowego | | | |
| Ból brzucha | 1 | 0 | 0 |
| Inne zaburzenia układu pokarmowego | 1 | 0 | 0 |
| Krwotok wewnątrzbrzuszny | 1 | 0 | 0 |
| Niedrożność jelita cienkiego | 1 | 0 | 0 |
| Zburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | |
| Zmęczenie | 1 | 0 | 0 |
| Gorączka | 1 | 0 | 0 |
| Ból w klatce piersiowej (niesercowy) | 1 | 0 | 0 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | |
| CRS | 4 | 1 | 0 |
| Zakażenia i infestacje | | | |
| Inne zakażenia i infestacje | 1 | 0 | 0 |
| Sepsa | 0 | 1 | 0 |
| Zakażenie płuc | 4 | 0 | 0 |
| Zakażenie skóry | 1 | 0 | 0 |
| Zakażenie jelita cienkiego | 1 | 0 | 0 |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | | | |
| Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej | 1 | 0 | 0 |
| Zmniejszenie liczby limfocytów CD4 | 1 | 0 | 0 |
| Zmniejszenie liczby limfocytów | 1 | 2 | 0 |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów | 10 | 8 | 0 |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | 2 | 1 | 0 |
| Zmniejszenie liczby krwinek białych | 4 | 1 | 0 |
| Spadek masy ciała | 1 | 0 | 0 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | |
| Kwasica | 3 | 0 | 0 |
| Jadłowstręt | 1 | 0 | 0 |
| Hiperkalcemia | 0 | 1 | 0 |
| Hiponatremia | 2 | 0 | 0 |
| Hipofosfatemia | 4 | 1 | 0 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | |
| Ograniczony zakres ruchu w obrębie stawów | 1 | 0 | 0 |
| Inne zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 1 | 0 | 0 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | |
| Encefalopatia | 1 | 1 | 1 |
| Wodogłowie | 1 | 0 | 0 |

| Punkt końcowy | Stopnia 3. | Stopnia 4. | Stopnia 5. |
|--------------------------------------------------------------|----------------|------------|------------|
| | Liczba zdarzeń | | |
| Spastyczność | 1 | 0 | 0 |
| Omdlenie | 1 | 0 | 0 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | |
| Ostre uszkodzenie nerek | 2 | 0 | 0 |
| Krwimocz | 1 | 0 | 0 |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | | | |
| Aspiracja oddechowa | 1 | 1 | 0 |
| Duszność | 1 | 0 | 0 |
| Niedotlenienie | 1 | 0 | 0 |
| Obrzęk krtani | 0 | 1 | 0 |
| Obrzęk płuc | 0 | 1 | 0 |
| Zburzenia naczyniowe | | | |
| Nadciśnienie | 3 | 0 | 0 |
| Niedociśnienie | 2 | 1 | 0 |

Aneks F. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

F.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 161.
Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

| Typ badania | Podtyp badania | Opis podtypu |
|----------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przegląd systematyczny RCT | IA | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT |
| | IB | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy |
| Badanie eksperymentalne | IIA | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT) |
| | IIB | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją |
| | IIC | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT) |
| | IID | Badanie jednoramienne |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych |
| | IIIB | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną |
| | IIIC | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną |
| | IIID | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną |
| | IIIE | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) |
| Badania opisowe | IVA | Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a |
| | IVB | Seria przypadków – badanie post-test ^b |
| | IVC | Inne badanie grupy pacjentów |
| | IVD | Opis przypadku |
| Opinia ekspertów | V | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów |

a) badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim

b) badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

F.2. Formularze do oceny wiarygodności

Tabela 162.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych (skala NICE)

| Pytanie | Ocena TAK = 1 pkt / NIE = 0 pkt. |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? | |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | |
| 5. Czy badanie było prospektywne? | |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | |
| 8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | |
| SUMA | /8 pkt. |