



Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel. /fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska
<https://www.novartis.pl/>

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	5
Streszczenie	8
1 Analiza problemu decyzyjnego	12
2 Cel analizy.....	13
3 Metodyka.....	15
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	15
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	16
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	17
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	17
3.5 Metody syntezy danych	18
4 Wyniki	20
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	20
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	21
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	26
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	26
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	30
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	31
4.2.1.4 Opis populacji	32
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	34
4.3 Analiza skuteczności	34
4.3.1 Skuteczność terapii tisagenlecleucelem	34
4.3.1.1 Odpowiedź na leczenie.....	35
4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji.....	36
4.3.1.3 Czas trwania odpowiedzi.....	37
4.3.1.4 Przeżycie całkowite	38
4.3.2 Skuteczność terapii tisagenlecleucelem w porównaniu z terapią standardową (pośrednie porównanie leczenia)	39
4.3.2.1 ReCORD-FL.....	39
4.3.2.1.1 Odpowiedź na leczenie	41
4.3.2.1.2 Przeżycie wolne od progresji	42
4.3.2.1.3 Przeżycie całkowite.....	43
4.3.2.1.4 Czas do kolejnego leczenia lub zgonu	43
4.3.2.2 Flatiron	44
4.3.2.2.1 Odpowiedź na leczenie	45
4.3.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji	46
4.3.2.2.3 Przeżycie całkowite.....	46

4.3.2.2.4	Czas do kolejnego leczenia lub zgonu	47
4.3.3	Zestawienie wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów	47
4.4	Analiza bezpieczeństwa	50
4.4.1	Bezpieczeństwo tisagenlecleucelu	50
4.4.1.1	Zdarzenia niepożądane.....	50
4.4.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	52
4.4.1.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane	52
4.4.1.4	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu	53
4.4.2	Bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem w porównaniu z terapią standardową (zestawienie wyników).....	55
4.5	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	55
5	Ograniczenia	57
6	Dyskusja.....	59
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	59
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	60
6.2.1	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem	60
6.2.2	Analiza skuteczności terapii tisagenlecleucelem w porównaniu z terapią standardową (pośrednie porównanie leczenia)	61
6.2.3	Zestawienie skuteczności tisagenlecleucelu i terapii standardowej.....	62
6.3	Badanie A2101J (NCT02030834).....	64
6.3.1	Charakterystyka badania	64
6.3.1.1	Metodologia badania	64
6.3.1.2	Wiarygodność zakwalifikowanych badań	67
6.3.1.3	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	67
6.3.1.4	Opis populacji	68
6.3.1.5	Opis punktów końcowych	69
6.3.2	Analiza skuteczności.....	69
6.3.2.1	Odpowiedź na leczenie.....	69
6.3.2.2	Przeżycie wolne od progresji.....	69
6.3.2.3	Czas trwania odpowiedzi.....	70
6.3.2.4	Przeżycie całkowite	71
6.3.3	Analiza bezpieczeństwa.....	72
6.4	Wyniki innych analiz	72
6.4.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	72
6.4.2	Jakość życia	73
6.4.3	Obserwacje długoterminowe	74
7	Wnioski.....	76
8	Aneks	77
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych tisagenlecleucelu.....	77

8.2	Aktualizacja strategii wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych tisagenlecleucelu	80
8.3	Strategia dotycząca wyszukiwania badań dotyczących bezpieczeństwa terapii standardowej	83
8.4	Kryteria Cook'a	84
8.5	Skala AMSTAR	85
8.6	Skala NICE dla badań jednoramiennych	87
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych	87
8.8	Zestawienie badań tisagenlecleucelu zakwalifikowanych do analizy	87
8.9	Zestawienie odrzuconych badań tisagenlecleucelu	88
8.10	Zestawienie zakwalifikowanych badań dotyczących bezpieczeństwa terapii standardowej	90
8.11	Zestawienie odrzuconych badań dotyczących bezpieczeństwa terapii standardowej	90
8.12	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	93
8.12.1	Kwestionariusz SF-36	93
8.12.2	Kwestionariusz FACT-Lym	98
8.13	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	99
Spis rycin		101
Spis tabel		102
Bibliografia		105

Skróty i akronimy

3+L	Trzecia i kolejne linie leczenia
A2101J	Akronim badania jednoramiennego fazy IIa typu <i>case-series</i>
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (ang. <i>absolute lymphocyte count</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphocytic leukemia</i>)
allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problem decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
auto-HSCT	Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplant</i>)
CAR-T	Limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CRR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response rate</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
EAS	Populacja badania ELARA (ang. <i>efficacy analysis set</i>)
ECOG	Skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ELARA	Akronim jednoramiennego badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAERS	<i>FDA Adverse Eventss Reporting System</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FFS	Przeżycie bez niepowodzenia (ang. <i>failure-free survival</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
Flatiron	Akronim retrospektywnego badania <i>US Flatiron Health Research Database</i>
FLIPI	Międzynarodowy Indeks Progностyczny (ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>)
Hb	Hemoglobina (ang. <i>haemoglobin</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Iloraz ryzyka (hazardów) (ang. <i>hazard ratio</i>)

HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplant</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICANS	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IRC	Niezależna komisja (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LoT	Linia leczenia (ang. <i>line of treatment</i>)
LPL	Chłoniak limfoplazmocytowy (ang. <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i>)
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	Klasyfikacja niewydolności serca wg <i>New York Heart Association</i>
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź kliniczna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PLT	Płytki krwi (ang. <i>platelets</i>)
PMBCL	Pierwotny chłoniak śródpiersia (ang. <i>primary mediastinal (thymic) large Bcell lymphoma</i>)
POD24	Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy (ang. <i>progression of disease</i>)
PPS	Populacja badania ELARA (ang. <i>per-protocol set</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PROs	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
R/R FL	Nawracający/oporny na leczenie chłoniak grudkowy (ang. <i>relapsed/refractory follicular lymphoma</i>)
R/R LBCL	Nawrotowy/oporny na leczenie chłoniak z dużych komórek B (ang. <i>relapsed/refractory large B-cell lymphoma</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
ReCORD-FL	Akronim retrospektywnego badania <i>Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma</i>
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)

SMZL	Chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ang. <i>splenic marginal zone lymphoma</i>)
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
TFL	Chłoniak grudkowy, który uległ transformacji (ang. <i>transformed follicular lymphoma</i>)
tisa-cel	Tisagenlecleucel
TNT-D	Czas do kolejnego leczenia lub zgonu (ang. <i>time to next treatment or death</i>)
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	Krwinki białe (ang. <i>white blood cells</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, o zazwyczaj powolnym przebiegu klinicznym występującym przez wiele lat. Mimo iż FL charakteryzuje się powolną progresją, u niektórych pacjentów choroba może cechować się agresywnym przebiegiem. Większość pacjentów w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę w stadium III lub IV, a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I-II. W przypadku FL, podobnie jak w innych powolnych chłoniakach nie-Hodgkina, objawy ogólne występują rzadko, zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także w przebiegu transformacji FL w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL).

Grupą szczególnie źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię pierwszej linii (ok. 10%) oraz pacjenci z wczesną wznową FL, tj. w ciągu 24 miesięcy od immunochemioterapii pierwszej linii (ok. 20%). Szacowana mediana PFS w tej grupie pacjentów nie przekracza 1 roku, a mediana OS – 3 lat. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

W nawrocie choroby, podobnie jak w leczeniu początkowym, decyzja o wdrożeniu leczenia powinna być podjęta w razie występowania objawów lub powikłań choroby, po podsumowaniu korzyści i możliwych działań niepożądanych u poszczególnych chorych. Przy oporności nowotworu na uprzednio stosowane leki istnieje szereg możliwych opcji: bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem, BR, lenalidomid ± rytuksymab, RIT, idelalizyb, kopanlizyb, duwelizyb, schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL.

Produkt Kymriah® to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgeny kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Element CD3 zeta ma krytyczne znaczenie dla rozpoczynania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Po związaniu z komórkami wykazującymi ekspresję CD19, CAR transmituje sygnał sprzyjający rozprzestrzenianiu limfocytów T i utrzymywaniu się tisagenlecleucelu.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. w terapii 3+L).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem po co najmniej dwóch liniach leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali NICE.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 09.02.2023 r. (aktualizacja: 21.08.2023), zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie jednoramienne ELARA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym - ELARA.

Badanie ELARA to jednoramienne, wielośrodkowe badanie, do którego włączono dorosłych pacjentów z FL, u których nastąpiła wznowa po autologicznym HSCT lub u których wystąpiła oporność na ostatnią linię leczenia (tj. brak odpowiedzi lub wznowa ≤ 6 miesięcy po zakończeniu terapii drugiej lub kolejnej linii), a tym samym reprezentowali oni populację pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, u których istnieje duże zapotrzebowanie na leczenie wstępne.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response rate*, CRR). Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), bezpieczeństwo terapii, analiza kinetyki tisa-cel oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu nie zakwalifikowano do analizy klinicznej żadnego z odnalezionych przeglądów systematycznych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań randomizowanych dotyczących skuteczności terapii tisagenlecleucelem w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dwiema i więcej liniami leczenia. W związku z tym do analizy bezpieczeństwa i skuteczności terapii tisagenlecleucelem włączono niekontrolowane badanie drugiej fazy ELARA, którego wyniki przedstawiono w publikacji Fowler 2022, a zaktualizowane wyniki w raporcie EMA 2022. Populacja w badaniu przyjmowała terapię tisagenlecleucelem jako trzecią i kolejną linię leczenia nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.

Włączone nierandomizowane badanie drugiej fazy, uzyskało 7 na 8 punktów w skali NICE. W badaniu zakwalifikowanym do analizy skuteczności oceniano następujące punkty końcowe: ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo terapii.

W badaniu ELARA mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 16,9 miesiąca (IQR: 13,8-20,2 miesiąca). Całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie w badaniu ELARA osiągnęło 69,1% pacjentów w ocenie niezależnej komisji oraz 72,3% pacjentów w ocenie badacza. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta. Przy medianie czasu obserwacji pacjentów równej 16,9 miesiąca (IQR: 13,8 - 20,2 miesiąca), 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 67,1% pacjentów w populacji EAS oraz 72% wszystkich chorych włączonych do badania. Przy medianie czasu obserwacji pacjentów równej 16,9 miesiąca (IQR: 13,8 - 20,2 miesiąca), 9-miesięczny czas trwania odpowiedzi osiągnęło 76% pacjentów w populacji EAS. Wśród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), 9-miesięczny DOR osiągnęło 86,5% (95%CI: 74,7-93,1%) pacjentów. Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej dla badania ELARA, tj. 29 marca 2021 r., mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta (Ryc. 8), a zgon nastąpił u 7 z 97 pacjentów (7,22%). W populacji EAS, zgodnie z oszacowaniami, 12-miesięczny OS osiągnęło 95,3% pacjentów (95% CI: 88,0-98,2%), a 18-miesięczne OS 91,6% (95% CI: 81,7-96,2%) chorych.

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji była równa 21 miesięcy (zakres: 14 - 30 miesięcy). W tym czasie CR w ocenie badacza osiągnęło 72,3% pacjentów oraz 69,1% pacjentów w ocenie niezależnej komisji. Roczne PFS odnotowano u 67,1% pacjentów w populacji EAS oraz 72% wszystkich chorych włączonych do badania. U 76% chorych w populacji EAS odnotowano 9-miesięczny DOR, a 73% pacjentów osiągnęło 12-miesięczny DOR. Roczny OS osiągnęło 95,4% pacjentów w populacji EAS, a 15-miesięczny OS 93,0% chorych.

Porównania skuteczności tisagenlecleucelu i terapii standardowej

Porównanie pośrednie analizowanych schematów leczenia przeprowadzono zestawiając dane dotyczące pacjentów przyjmujących terapię tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA, z danymi dotyczącymi pacjentów leczonych terapią standardową. Dane dotyczące leczenia z zastosowaniem SoC pochodziły z retrospektywnych badań ReCORD-FL (*Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma*) oraz Flatiron (*US Flatiron Health Research Database*).

Wyniki odnalezionych analiz wskazują na wyższą skuteczność terapii tisagenlecleucelem w porównaniu do terapii standardowej wyrażoną poprzez:

- wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł około 86% w porównaniu do 64% i 58% dla komparatora, odnotowanych odpowiednio w badaniu Re-CORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek CR, który dla ocenianej interwencji wyniósł około 69% w porównaniu do 37% i 18% dla komparatora, odnotowanych odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny, roczny i 2-letni PFS, odpowiednio 85%, 71% i 54% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 67%, 52% i 42% w badaniu ReCORD-FL i 42% dla rocznego PFS w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 40% i 55% redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 12-miesięczny i 24-miesięczny OS, odpowiednio 97%, 88% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 72% i 65% w badaniu ReCORD-FL i 85% dla 12-miesięcznego OS w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 80% i 59% redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny, 12-miesięczny i 24-miesięczny TNT-D, odpowiednio 95%, 86% i 68% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 72%, 54% i 44% w badaniu ReCORD-FL i 54% dla 12-miesięcznego TNT-D w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 69% i 66% redukcję ryzyka stosowania kolejnej terapii lub zgonu dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron.

Bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem

Bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, u których nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od ostatniego zastosowanego schematu leczenia, oceniono na podstawie jednego nierandomizowanego badania klinicznego II fazy ELARA. Badanie bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem przeprowadzono w populacji 97 pacjentów.

Spośród AE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 99,0% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 AE wszystkich stopni nasilenia, a 78,4% co najmniej 1 AE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących AE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (49,5%) oraz neutropenii (42,3%). Spośród AE występujących w ciągu 8 tygodni po infuzji tisagenlecleucelu, 96,9% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 AE wszystkich stopni nasilenia, a 71,1% co najmniej 1 AE \geq 3 stopnia nasilenia.

W badaniu ELARA, spośród SAE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 43,3% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 SAE wszystkich stopni nasilenia, a 25,8% co najmniej 1 SAE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących SAE bez względu na stopień nasi-

lenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (19,5%). Najrzadziej odnotowywano wystąpienie encefalopatii, reakcji związanych z infuzją, neutropenii, wysięku opłucnowego oraz raka kolczystokomórkowego (każde 2,1%) wszystkich stopni nasilenia. Wśród SAE ≥ 3 stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie gorączki neutropenicznej (6,2%).

Spośród AE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 78,4% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 TRAE wszystkich stopni nasilenia, a 46,4% co najmniej 1 TRAE ≥ 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących TRAE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (48,5%). Spośród AESI występujących w ciągu 8 tyg. po infuzji tisagenlecleucelu, niemal wszyscy pacjenci (96,9%) doświadczyli co najmniej 1 AESI, w tym 71,0% chorych odnotowało AESI ≥ 3 stopnia nasilenia.

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia tisagenlecleucelem po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego prowadzi do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u ponad 86,2% pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Stosowanie leczenia znacząco poprawia przeżycie ogólne oraz przeżycie wolne od progresji choroby względem terapii standardowej. Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie tisagenlecleucelu wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie względem terapii standardowej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia tisagenlecleucelem jest bezpieczna dla pacjenta i wykazuje korzystny stosunek osiągniętych korzyści do ryzyka stosowania.

Terapia tisagenlecleucelem może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dwiema i więcej liniami leczenia i zapewni dostęp do dalszej, skutecznej terapii dla chorych, dla których standardowe schematy terapeutyczne okazały się niewystarczającą opcją terapeutyczną.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *relapsed/refractory follicular lymphoma*, R/R FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. terapia 3+L) w porównaniu do terapii standardowej rozumianej jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>relapsed/refractory follicular lymphoma</i> , R/R FL), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED]
Interwencja (I)	tisagenlecleucel (Kymriah®)
Komparator (C)	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie według oceny niezależnej komisji, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • przeżycie wolne od progresji choroby, • przeżycie całkowite. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, • jednoramienne badania kliniczne, • badania obserwacyjne.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii tisagenlecleucelem (Kymriah®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL w leczeniu chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia co najmniej dwiema liniami leczenia systemowego [REDACTED]

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest [REDACTED] od wskazania zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah® tj. leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia (ChPL Kymriah®). Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Kymriah® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Komparator dla analizowanej technologii medycznej został wybrany w oparciu o praktykę kliniczną stosowaną w Polsce, krajowe oraz światowe wytyczne postępowania klinicznego oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce. Ze względu na wnioskowane wskazanie re-

fundacyjne (tj. po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia co najmniej dwiema liniami leczenia systemowego) oraz brak wiodących schematów terapii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jako komparator przyjęto terapię standardową (ang. *standard of care*, SoC) rozumianą jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii. Szersze uzasadnienie doboru komparatora zawarto w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Punktami końcowymi ocenianymi w analizie klinicznej są efekty stosowania terapii tisagenlecleucelem u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, w tym odpowiedź na leczenie według oceny niezależnej komisji, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.

Do analizowanych typów badań należały kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, jednoramienne badania kliniczne oraz badania efektywności praktycznej.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych tisagenlecleucelu w leczeniu chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia co najmniej dwiema liniami leczenia systemowego [REDACTED]

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu chłoniaka grudkowego:

- Medline (PubMed): do 09.02.2023 (aktualizacja: 21.08.2023),
- EMBASE (Embase.com): do 09.02.2023 (aktualizacja: 21.08.2023),
- Cochrane Library: do 09.02.2023 (aktualizacja: 21.08.2023).

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([REDACTED]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([REDACTED]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDACTED]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów ([REDACTED]).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu nawracającego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego kwalifikowano prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, badania jednoramienne oraz badania efektywności praktycznej.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo tisagenlecleucelu w leczeniu chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia co najmniej dwiema liniami leczenia systemowego [REDACTED]

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>relapsed/refractory follicular lymphoma, R/R FL</i>), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED]	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	tisagenlecleucel (Kymriah®)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care, SoC</i>)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie według oceny niezależnej komisji, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • przeżycie wolne od progresji choroby, • przeżycie całkowite. Bezpieczeństwo:	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach. 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, • badania jednoramienne, • badania efektywności praktycznej, • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków, serie przypadków, • przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny, • analizy <i>post hoc</i>, • artykuły przeglądowe i pogładowe.
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • w uzasadnionych przypadkach abstrakty/doniesienie konferencyjne itp. 	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia konferencyjne zawierające jedynie wyniki cząstkowe, • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Do oceny jakości badań jednoramiennych użyto skali NICE, którą przedstawiono w Aneksie 8.6 (skala NICE).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj 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>randomised 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 równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano w pierwszej kolejności zgodnie z pierwotnymi publikacjami. W przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji wyniki prezentowano zgodnie z dokumentami EMA, danymi ze strony ClinicalTrials.gov lub abstraktami konferencyjnymi.

W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) oraz zmiennych ciągłych w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane wraz z 95% przedziałem ufności.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego zidentyfikowano cztery przeglądy systematyczne, które ostatecznie nie zostały zakwalifikowane do opracowania. W trzech odnalezionych przeglądach systematycznych nie zaprezentowano oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym (Xia 2022, Grant 2022, Cao 2019). Jeden przegląd systematyczny opublikowany został w formie abstraktu i dotyczył populacji pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B (Maloney 2019).

Przegląd systematyczny Xia 2022 opublikowano w celu oceny związku terapii CAR-T z występowaniem cytopenii u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (ALL), przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), chłoniakiem nieziarniczym z komórek B (NHL) i szpiczakiem mnogim. Celem przeglądu systematycznego Grant 2022 był opis klinicznych, biologicznych i radiologicznych wyników badań związanych z zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) u dorosłych pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którzy byli leczeni CAR-T. Przegląd systematyczny z metaanalizą Cao 2019, przeprowadzono pod kątem oceny odpowiedzi klinicznej u pacjentów leczonych komórkami CAR-T, chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL), przewlekłą białaczkę limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) i chłoniaki, w tym chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniaki z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), chłoniaki grudkowe (ang. *follicular lymphoma*, FL), chłoniaki śledzionowe strefy brzeżnej (ang. *splenic marginal zone lymphoma*, SMZL), pierwotny chłoniak śródpiersia (ang. *primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*, PMBCL) i chłoniaki grudkowe, które uległy transformacji (ang. *transformed follicular lymphoma*, TFL). Przeglądy systematyczne Xia 2022, Grant 2022 i Cao 2019 nie zostały zakwalifikowane do analizy ze względu na brak prezentacji oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym. W opracowaniach przedstawiono wyniki ogółem, dla grupy wszystkich pacjentów z chłoniakami.

Przegląd systematyczny Maloney 2019 został opublikowany w formie abstraktu. Celem opracowania była identyfikacja dowodów naukowych dotyczących wyników klinicznych uzyskanych u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (ang. *relapsed/refractory large B-cell lymphoma*, R/R LBCL), leczonych w ramach drugiej lub większej liczby linii leczenia. Opracowanie nie zostało zakwalifikowane do analizy, ponieważ dotyczyło odmiennej populacji - chłoniaków z dużych komórek B. Analizowany we wnioskowanym wskazaniu chłoniak grudkowy należy do grupy chłoniaków z małych komórek B.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań tisagenlecleucelu w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Wyniki przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu

Do dnia 09.02.2023 r. (aktualizacja: 21.08.2023) zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie jednoramienne ELARA, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, opisane w:

- 1 artykule z czasopisma recenzowanego - Fowler 2022,
- 1 raporcie Europejskiej Agencji Leków (EMA 2022),
- rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT03568461).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Listę publikacji włączonych do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu przedstawiono w aneksie 8.8, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.9.

Przedstawione w głównej części niniejszej analizy wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem, pochodzą z publikacji pierwotnej Fowler 2022. Jeżeli istniała taka konieczność, dane uzupełniano dodatkowo o wyniki opublikowane w raporcie przygotowanym przez *European Medicines Agency* (EMA 2022) oraz dane z rejestru clinicaltrials.gov (NCT03568461).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowane jednośrodkowe badanie jednoramienne A2101J (NCT02030834; publikacja Schuster 2017). Jest to otwarte badanie fazy IIa typu *case-series*, które przeprowadzono w celu określenia skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki tisagenlecleucelu stosowanego u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) lub z chłoniakiem grudkowym (FL). Ze względu na fakt, że badanie A2101J to opis serii przypadków, co stanowi kryterium wyłączenia z analizy klinicznej (do badania zakwalifikowano łącznie 28 pacjentów: 14 chorych z DLBCL i 14 pacjentów z FL), badanie nie zostało włączone do głównej części raportu. Zdecydowano się jednak na prezentację wyników, które opisano w rozdziale 6.3.

W wyniku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tisagenlecleucelu z terapią standardową rozumianą jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii, do głównej części analizy zakwalifikowano 2 badania będące porównaniem pośrednim terapii tisagenlecleucelu z terapią standardową (Salles 2022, Hao 2021, Hao 2023). Porównanie pośrednie leczenia przeprowadzono wykorzystując dane dotyczące poszczególnych

pacjentów leczonych terapią standardową, które pochodziły z retrospektywnych badań ReCOORD-FL (*Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma*) oraz Flatiron (*US Flatiron Health Research Database*), które zestawiono z danymi dotyczącymi chorych leczonych tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA. Wśród substancji stosowanych w ramach terapii standardowej pacjenci otrzymywali przeciwciało anti-CD20 + związek alkilujący, przeciwciało anti-CD20 w monoterapii, przeciwciało anti-CD20 + związek niealkilujący, idelalizyb, związek alkilujący w połączeniu z substancją inną niż przeciwciało anti-CD20 oraz leczenie z zastosowaniem substancji czynnych innych niż przeciwciało anti-CD20 i związki alkilujące. Jako związki alkilujące zdefiniowano bendamustynę, karmustynę, cyklofosamid, ifosfamid, busulfan, chlorambucyl, melfalan, nitrozomoczniki, cisplatynę, trofosfamid, a także wszelkie schematy zawierające związki alkilujące - BR (bendamustyna i rytuksymab), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina i cisplatyna), DHAP (deksametazon, cytarabina i cisplatyna), R-CVP (rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon), R-EPOCH (rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosamid i chlorowodorek doksorubicyny), EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosamid i chlorowodorek doksorubicyny) oraz RICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) (Salles 2022a).

Ze względu na fakt, że badanie ELARA to jednoramienne badanie II fazy, a dane pochodzące z rejestrów ReCORD-FL i Flatiron nie zawierają danych dotyczących bezpieczeństwa terapii, przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących bezpieczeństwa terapii standardowej w leczeniu R/R FL. W Wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowane badanie III fazy, w którym pacjenci leczeni byli schematami CHOP i R-CHOP. Dane te wykorzystano do tabelarycznego zestawienia wyników bezpieczeństwa leczenia tisagenlecleucelem z terapią standardową (rozdział 4.4.2).

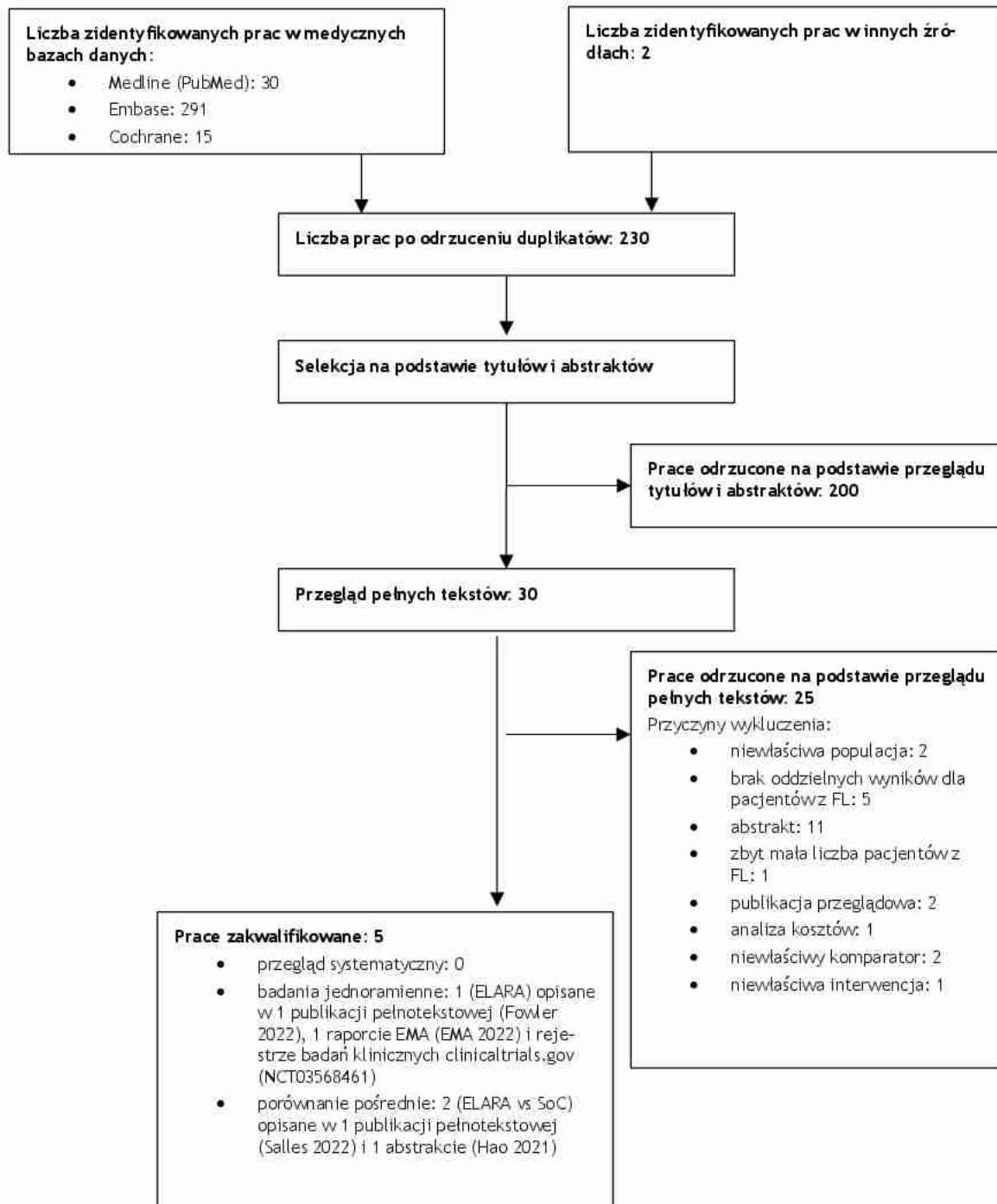
Skrótowną charakterystykę badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 4).

Tab. 4 Skrótowna charakterystyka badań włączonych do opracowania (Fowler 2022, Salles 2022, Hao 2023, van Oers 2006).

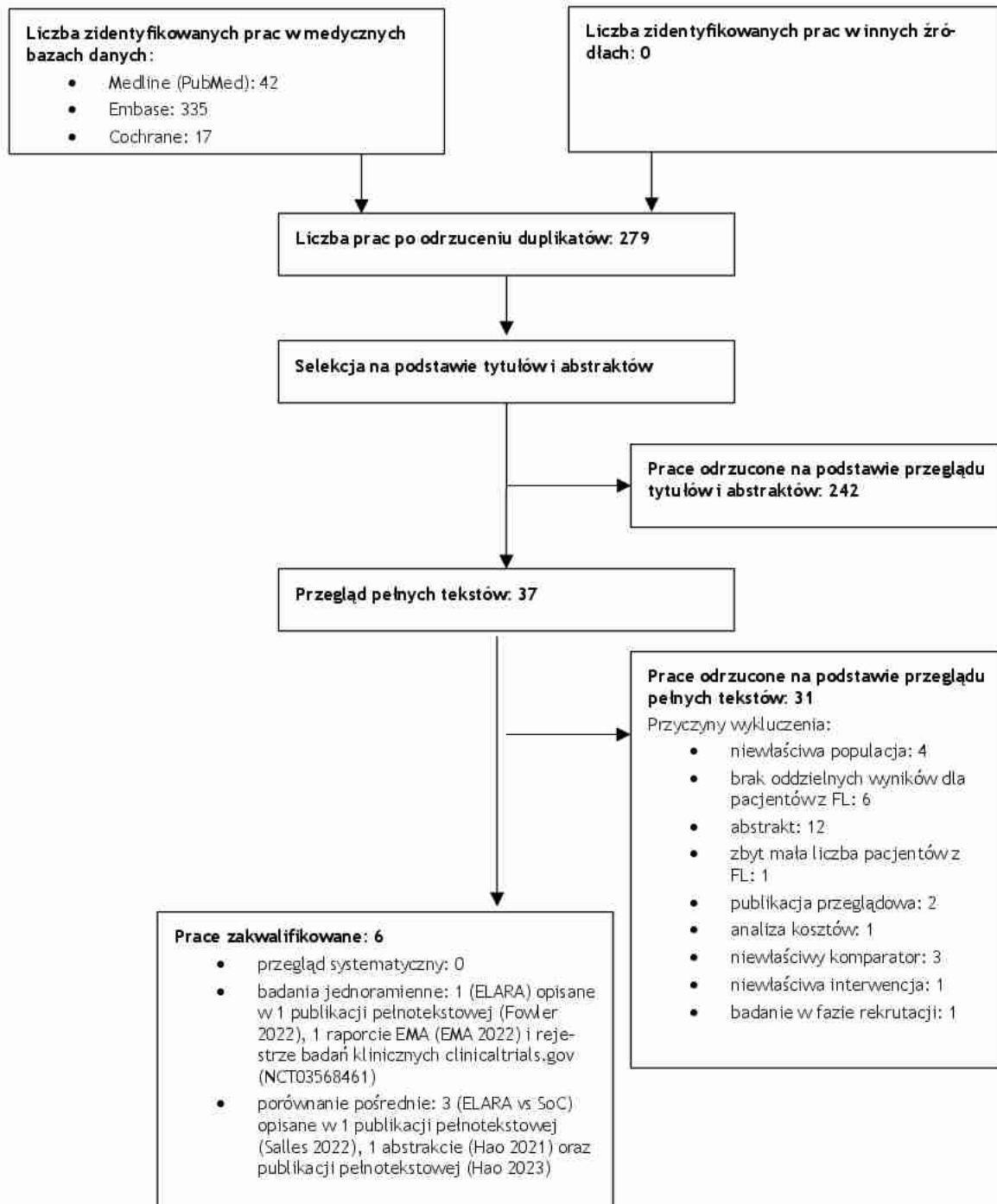
Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
ELARA - jednoramienne badanie fazy II	30 ośrodków z 12 krajów Europy, Japonii, Australii i Stanów Zjednoczonych.	97	Mediana 16,6 (IQR 13,80-20,21) mies. dla pacjentów po infuzji. Mediana 16,9 (IQR 13,8-20,2) mies. dla 94 pacjentów (96%), którzy podlegali ocenie skuteczności terapii.	Dorośli pacjenci z R/R FL potwierdzonym histologicznie (stopień 1, 2 lub 3A), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia lub z nawrotem choroby po auto-HSCT.	Tisa-cel w pojedynczej infuzji (0.6×10^8 - 6.0×10^8 żywych limfocytów T posiadających receptor CAR)	Brak
ReCORD-FL - rejestr	10 ośrodkach onkologicznych	187	Mediana 57 miesięcy od momentu	Dorośli pacjenci z R/R	Terapia standardowa*	Brak

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
	nych zlokalizowanych w Europie i Ameryce Północnej		stosowania przez pacjenta trzeciej linii leczenia wynosiła.	FL potwierdzonym histologicznie (stopień 1, 2 lub 3A), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia obejmujących przeciwciało anti-CD20 i związku alkilujące.		
Flatiron - rejestr	280 klinik onkologicznych w Stanach Zjednoczonych	98	Mediana 12,2 miesiąca.	Dorośli pacjenci z R/R FL potwierdzonym histologicznie (stopień 1, 2 lub 3A), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia obejmujących przeciwciało anti-CD20 i związku alkilujące.	Terapia standardowa**	Brak
Van Oers 2006 - randomizowane badanie III fazy	130 ośrodków w Kanadzie, Australii/Nowej Zelandii, Europie i RPA	465	Mediana 39,4 mies. w fazie indukcji i 33,3 mies. w fazie podtrzymującej.	Dorośli pacjenci z FL stopnia 1 do 3 oraz z nawrotem lub opornością na maksymalnie 2 schematy chemioterapii ogólnoustrojowej niezawierającej antracyklin.	CHOP	R-CHOP
<p>*terapia standardowa obejmująca przeciwciało anti-CD20 + związek alkilujący, przeciwciało anti-CD20 w monoterapii, przeciwciało anti-CD20 + związek niealkilujący, idelalizyb, związek alkilujący w połączeniu z substancją inną niż przeciwciało anti-CD20 oraz leczenie z zastosowaniem substancji czynnych innych niż przeciwciało anti-CD20 i związku alkilujące;</p> <p>**terapia standardowa obejmująca przeciwciało anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab lub ofatumumab) i leki alkilujące (cyklofosfamid, karmustyna, bendamustyna, ifosfamid, karboplatyna, oksaliplatyna, cisplatyne, melfalan, chlorambucyl, busulfan, dakarbazyna lub prokarbazyna).</p>						

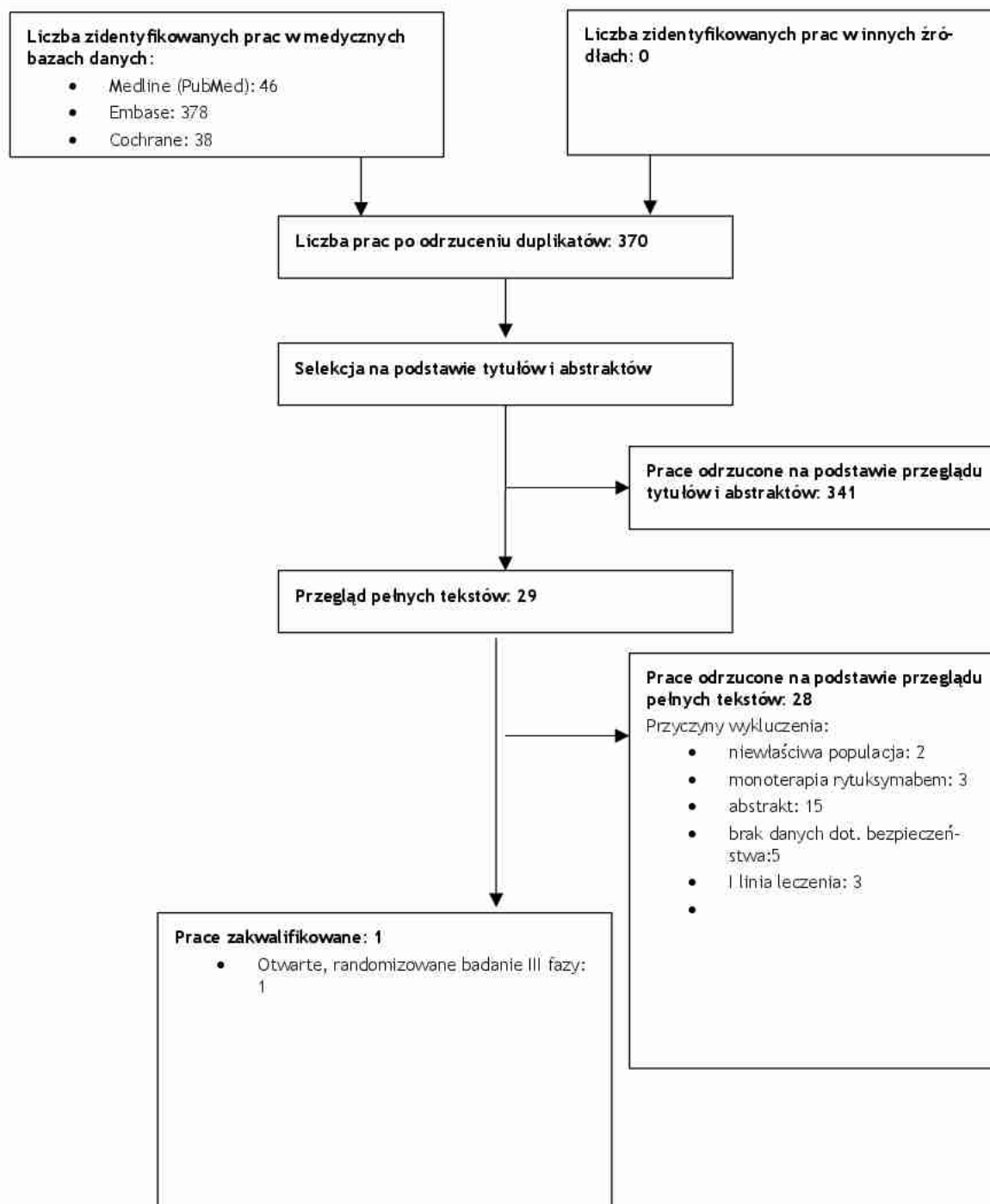
Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).



Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA) - aktualizacja.



Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dot. bezpieczeństwa terapii standardowej włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono jedno otwarte, wielośrodkowe, jednoramienne badanie fazy II - ELARA (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03568461), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem (Kymriah®) w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego.

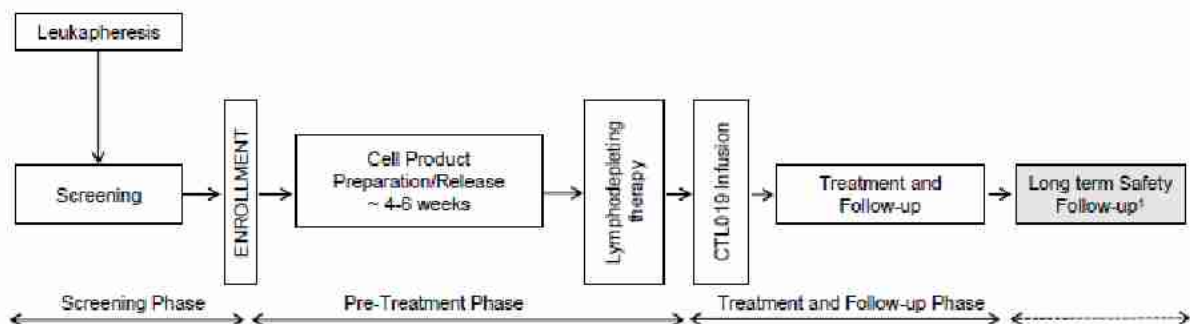
Populację włączoną do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stanowiło 97 dorosłych pacjentów, u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia drugiej lub późniejszej linii leczenia systemowego (w tym leczenia przeciwciałem anti-CD20 i lekiem alkilującym), nawrót choroby podczas lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia podtrzymującego przeciwciałem anti-CD20 po co najmniej dwóch liniach leczenia lub nawrót po otrzymaniu autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

W badaniu analizowano następujące populacje pacjentów:

- *screened set* - pacjenci, którzy podpisali świadomą zgodę i zostali poddani badaniu przesiewowemu,
- *enrolled set* (N=98) - wszyscy pacjenci, którzy zostali włączeni do badania (tj. pacjent spełnił wszystkie kryteria włączenia/wykluczenia, a produkt leukaferazy pacjenta został odebrany i zaakceptowany przez firmę produkcyjną),
- *tisagenlecleucel infused set* (N=97) - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel,
- *efficacy analysis set* (EAS; N=94) - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel i zgodnie z oceną *Independent Review Committee* (IRC) mieli mierzalną chorobę na początku badania; populacja EAS została poddana ocenie we wszystkich analizach skuteczności,
- *safety set* (N=97) - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel; populacja ta została poddana ocenie we wszystkich analizach bezpieczeństwa,
- *per-protocol set* (PPS; N=85) - podgrupa pacjentów EAS, u których rozpoznano R/R FL na początku badania i którzy otrzymali zalecaną dawkę leku; populacja *per-protocol* składała się z podgrupy pacjentów EAS, u których nie zanotowano żadnego z następujących odchyień protokołu: diagnoza choroby innej niż FL na początku badania, brak lub niepełna dokumentacja choroby na początku badania i otrzymywanie mniejszej niż zalecana dawki $0,6 \times 10^8$ żywych komórek T CAR+.

Projekt badania ELARA przedstawiono na Ryc. 4. Badanie składa się z trzech występujących po sobie faz: fazy badania przesiewowego, leczenia wstępnego oraz fazy leczenia i obserwacji. W fazie leczenia wstępnego pacjent mógł zostać poddany opcjonalnej terapii pomocowej i chemioterapii limfodeplecyjnej. Faza leczenia i obserwacji obejmuje wlew badanej substancji czynnej oraz ocenę bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

Ryc. 4 Projekt jednoramiennego badania ELARA (źródło: ELARA protocol).



W badaniu tisagenlecleucel podawany był zgodnie z określonym w protokole badania zakresem dawek od $0,6 \times 10^8$ do $6,0 \times 10^8$ żywych komórek CAR-T. Czterech pacjentów otrzymało niższą dawkę preparatu w zakresie od $0,1 \times 10^8$ do $0,46 \times 10^8$ komórek CAR-T. Dwoch pacjentów otrzymało komórki CAR-T niezgodne ze specyfikacją - jeden chory z powodu niskiej żywotności komórek, drugi pacjent z powodu wysokiej liczby komórek. Mediana dawki komórek CAR-T wynosiła $2,06 \times 10^8$ komórek (IQR $1,40 - 2,67 \times 10^8$).

Mediana czasu obserwacji od wlewu tisagenlecleucelu do momentu odcięcia danych wynosiła 16,6 miesięcy (IQR 13,8 - 20,2) w przypadku pacjentów, którym podano infuzję. Dziewięćdziesięciu czterech (96%) pacjentów podlegało ocenie pod kątem skuteczności terapii (mediana czasu obserwacji 16,9 miesiąca; IQR 13,8 - 20,2).

Spośród 98 pacjentów zakwalifikowanych do badania, jeden (1,0%) pacjent przerwał udział w badaniu ze względu na decyzję lekarza w związku z odpowiedzią choroby na wcześniejszą terapię (Tab. 7). Spośród 97 pacjentów, którym podano tisagenlecleucel, udział w badaniu przerwało ogółem 17 (17,5%) chorych, przy czym u 7 (7,5%) pacjentów nastąpił zgon. Decyzja o przerwaniu udziału w badaniu wynikała z decyzji pacjenta (5,2%) lub lekarza (4,1%) oraz z powodu utraty chorego z obserwacji (1,0%).

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)*	Metoda badania
ELARA	30 ośrodków z 12 krajów Europy, Japonii, Australii i Stanów Zjednoczonych.	97	Mediana 16,6 (IQR 13,80-20,21) mies. dla pacjentów po infuzji. Mediana 16,9 (IQR 13,8-20,2) mies. dla 94 pacjentów (96%), którzy podlegali ocenie skuteczności terapii.	Dorośli pacjenci z R/R FL potwierdzonym histologicznie (stopień 1, 2 lub 3A), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia lub z nawrotem choroby po auto-HSCT.	Tisa-cel w pojedynczej infuzji (0.6×10^8 - 6.0×10^8 żywych limfocytów T posiadających receptor CAR)	Brak	18 (18,4%)**	Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy.

auto-HSCT - autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplant*); IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); R/R FL - nawrotowy/oporny na leczenie chłoniak grudkowy (ang. *relapsed/refractory follicular lymphoma*); tisa-cel - tisagenlecleucel;

* informacje uzupełnione na podstawie rejestru clinicaltrials.gov (NCT03568461);

** spośród 98 pacjentów włączonych do badania, 1 chory przerwał leczenie przed podaniem TIS; pozostałych 17 pacjentów nie ukończyło badania po przyjęciu leczenia.

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ELARA	IID	Opisanie	Tak	Badanie niekontrolowane	<i>per protocol</i>	Novartis Pharmaceuticals

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3).

Tab. 7 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia/badania ELARA.

Powód przerwania leczenia/przerwania udziału w badaniu*	ELARA (N=98)
Przerwanie udziału w badaniu przed przyjęciem tisa-cel	
Decyzja lekarza w związku z odpowiedzią choroby na wcześniejszą terapię, n (%)	1 (1,0)
Przerwanie udziału w badaniu po infuzji tisa-cel	
Ogółem, n (%)	17 (17,5)
Zgon, n (%)	7 (7,2)
Decyzja pacjenta, n (%)	5 (5,2)
Decyzja lekarza, n (%)	4 (4,1)
Utrata z obserwacji, n (%)	1 (1,0)

* informacje uzupełnione na podstawie raportu EMA 2022 i rejestru clinicaltrials.gov (NCT03568461).

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności jednoramiennego badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,
- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W poniższej tabeli (Tab. 8) ocenie poddano włączone do analizy jednoramienne badanie ELARA. Uzyskało ono siedem punktów na osiem możliwych do zdobycia. Jeden punkt został odjęty za to, że w opisie badania nie odnaleziono stwierdzenia wskazującego na fakt, że pacjenci byli włączani do badania kolejno.

Tab. 8 Ocena jakości badania jednoramiennego ELARA wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak

Pytanie	Ocena
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem grudkowym (stopień 1, 2 lub 3A), u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia drugiej lub późniejszej linii leczenia systemowego (w tym leczenia przeciwciałem anti-CD20 i lekiem alkilującym), nawrót choroby podczas lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia podtrzymującego przeciwciałem anti-CD20 po co najmniej dwóch liniach leczenia lub nawrót po otrzymaniu autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

Pacjenci byli wykluczani z badania w sytuacji potwierdzenia transformacji histologicznej oraz potwierdzenia FL stopnia 3B. Chorzy byli wyłączeni z badania, jeśli przyjmowali wcześniej terapię anti-CD19, terapię genową, adoptywną terapię komórkami T, allo-HSCT oraz w sytuacji aktywnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór, aktywnego neurologiczne zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne (np. zespół Guillain-Barré, stwardnienie zanikowe boczne).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ELARA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania ELARA.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ELARA	<ul style="list-style-type: none"> dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym histologicznie FL (stopień 1, 2 lub 3A), oporność na drugą lub kolejną linię leczenia systemowego (w tym przeciwciałem anti-CD20 i środkiem alkilującym) lub nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu drugiej lub kolejnej linii leczenia systemowego, nawrót choroby podczas terapii podtrzymującej przeciwciałem anti-CD20 (po co najmniej dwóch liniach terapii) lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia podtrzymującego, nawrót choroby po auto-HSCT, choroba mierzalna radiograficznie, status ECOG 0 lub 1, spełnienie określonych wartości parametrów laboratoryjnych bez transfuzji w momencie screeningu: ANC $\geq 1,000/\text{mm}^3$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{L}$), ALC $> 300/\text{mm}^3$ ($> 0,3 \times 10^9/\text{L}$), bezwzględna liczba limfocytów T CD3+ $> 150/\text{mm}^3$ ($> 0,15 \times 10^9/\text{L}$), PLT $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ (\geq 	<ul style="list-style-type: none"> transformacja histologiczna, FL stopnia 3B, wcześniejsza terapia anti-CD19, terapia genowa, adoptywna terapia komórkami T, allo-HSCT, aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór, aktywne neurologiczne zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne (np. zespół Guillain-Barré, stwardnienie zanikowe boczne), obecność aktywnego lub przebytego zapalenia wątroby typu B lub C, HIV lub niekontrolowane, ostre, zagrażające życiu zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, zaburzenia repolaryzacji serca, w tym przebyty zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna lub pomostowanie aortalno-wieńcowe w ciągu 6 miesięcy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>50×10⁹/L), Hb ≥ 8,0 g/dl (≥ 4,9 mmol/L), kreatynina w surowicy ≤1,5 x ULN lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², ALT/AST ≤ 5 x ULN, bilirubina całkowita ≤1,5 x ULN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, którzy mogli zostać włączeni do badania, jeśli ich stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło ≤3,0 x ULN, a bilirubina bezpośrednia ≤1,5 x ULN),</p> <ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa czynność płuc zdefiniowana jako brak lub łagodna duszność (≤ 1 stopnia), wysycenie tlenem > 90% mierzone pulsoksymetrią w pomieszczeniu, 	<p>przed infuzją tisa-cel, klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca,</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF <45%, • NYHA III lub IV, • wcześniejszy lub współistniejący nowotwór złośliwy z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub raka płaskonabłonkowego, raka <i>in situ</i> szyjki macicy lub piersi, leczonego i bez cech nawrotu choroby przez ≥3 lata przed włączeniem do badania, pierwotnego nowotworu złośliwego, który został całkowicie wycięty i który pozostawał w całkowitej remisji przez ≥3 lata w momencie włączenia do badania, • kobiety ciężarne, karmiące piersią, w wieku rozrodczym (to znaczy wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie do zajścia w ciążę, chyba że stosowały wysoce skuteczne metody antykoncepcji ≥12 miesięcy po infuzji i do czasu, gdy komórki CAR-T nie były już obecne w qPCR w dwóch kolejnych testach),

ALC - bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); ANC - bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); allo-HSCT - allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*); auto-HSCT - autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplant*); ECOG - skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*; eGFR - szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); FL - chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*); Hb - hemoglobina (ang. *haemoglobin*); HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricle ejection fraction*); NYHA - klasyfikacja niewydolności serca wg *New York Heart Association*; PLT - trombocyty (ang. *thrombocytes*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

4.2.1.4 Opis populacji

Charakterystykę populacji z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, włączoną do badania ELARA przedstawiono w Tab. 10.

Mediana wieku pacjentów zakwalifikowanych do badania ELARA wynosiła 57 lat; ponad 24% wszystkich pacjentów stanowili chorzy w wieku ≥ 65 lat. Do badania włączono ponad 65% mężczyzn. Ponad 43% chorych uzyskało wynik ≥ 1 w skali ECOG PS, a 85% pacjentów znajdowało się w stadium III-IV choroby.

Mediana wcześniej stosowanych terapii została określona na 4, a ponad 27% pacjentów było leczonych ponad 4 terapiami. Wszyscy pacjenci stosowali wcześniejszą terapię przeciwnowotworową zawierającą przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) anty-CD20, środki alkilujące oraz mAb anty-CD20 + środek alkilujący (ten sam lub inny schemat). Ponad 60% pacjentów (62,9%) odnotowało progresję choroby w ciągu 24 miesięcy od pierwszej terapii zawierającej anty-CD20 mAb. U ponad 86% chorych, FL była oporna na terapię z zastosowaniem mAb anty-CD20, a u ponad 71% chorych na leczenie środkami alkilującymi.

Tab. 10. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu ELARA.

Analizowana cecha	ELARA (N=97)*
Płeć męska, n (%)	64 (66,0)
Wiek	
mediana (IQR)	57,0 (49-64)
≥ 65 lat, n (%)	24 (24,7)
ECOG PS ≥ 1, n (%)	41 (43,3)
Stadium III-IV, n (%)	83 (85,6)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	37 (38,1)
Masywna zmiana węzłowa, n (%)	62 (63,9)
FLIPI ≥ 3, n (%)	58 (59,8)
Liczba wcześniejszych terapii	
mediana (zakres)	4 (2-13)
> 4, n (%)	27 (27,8)
POD24 z pierwszej terapii zawierającej anti-CD20 mAb, n (%)	61 (62,9)
Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, n (%)	
mAb anti-CD20	97 (100)
środki alkilujące	97 (100)
mAb anti-CD20 + środek alkilujący (ten sam lub inny schemat)	97 (100)
inhibitory PI3K	20 (20,6)
lenalidomid	21 (21,6)
lenalidomid + rytuksymab	16 (16,5)
Poprzednia terapia, na którą choroba była oporna^a, n (%)	
mAb anti-CD20	84 (86,6)
środki alkilujące	69 (71,1)
mAb anti-CD20 + środek alkilujący (ten sam lub inny schemat)	61 (62,9)
antracykliny	43 (44,3)
lenalidomid	18 (18,6)
lenalidomid + mAb anti-CD20 (ten sam schemat)	18 (18,6)
inhibitory PI3K	14 (14,4)
Choroba oporna na leczenie ostatniej linii, n (%)	
Najlepsza odpowiedź SD/PD	54 (55,7)
Nawrót w ciągu 6 miesięcy	22 (22,7)
Wcześniejszy auto-HSCT, n (%)	35 (36,1)
Nawrót ≤12 miesięcy po HSCT, n (%)	15 (15,5)
Oporność ^a na co najmniej dwa schematy leczenia, n (%)	69 (71,1)
Podwójna oporność ^b , n (%)	66 (68,0)

* pacjenci, u których przeprowadzono infuzję tisa-cel;

^a oporność definiuje się jako brak odpowiedzi na poprzednie leczenie (SD/PD jako najlepsza odpowiedź) lub PD w ciągu 6 miesięcy od zakończenia poprzedniego leczenia;

^b podwójna oporność jest definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po leczeniu środkami anti-CD20 i środkami alkilującymi, w dowolnym schemacie.

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu ELARA przedstawiono w Tab. 11.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response rate*, CRR). CRR definiowano w oparciu o najlepszą odpowiedź określoną przez *Independent Review Committee* (IRC) zgodnie z kryteriami odpowiedzi klasyfikacji Lugano 2014.

Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), bezpieczeństwo terapii oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs).

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych z badania ELARA.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ELARA	<ul style="list-style-type: none"> wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>complete response rate</i>, CRR) 	<ul style="list-style-type: none"> wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS), przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), bezpieczeństwo terapii, analiza kinetyki tisa-cel, wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>, PROs)

4.3 Analiza skuteczności

4.3.1 Skuteczność terapii tisagenlecleucelem

Skuteczność terapii tisagenlecleucelem w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, u których nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od ostatniego zastosowanego schematu leczenia, oceniono na podstawie jednego nierandomizowanego badania klinicznego II fazy ELARA. Badanie skuteczności przeprowadzono w populacji *per-protocol* oraz EAS (*Efficacy Analysis Set*). Wyniki oceniane były zarówno przez badaczy jak i przez niezależną komisję. Datą, w której zakończono zbieranie wyników do publikacji pełnotekstowej był 29 marca 2021 roku. W podrozdziale dotyczącym odpowiedzi na leczenie przedstawiono wyniki zarówno w ocenie badaczy, jak i niezależnej komisji. Dodatkowo przedstawione zostaną zaktualizowane wyniki z dłuższego okresu obserwacji pochodzące z raportu EMA (EMA 2022). Data zakończenia zbierania zaktualizowanych wyników to 3 sierpnia 2021 roku.

4.3.1.1 Odpowiedź na leczenie

Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response rate*, CRR) definiowana w oparciu o najlepszą odpowiedź określoną przez *Independent Review Committee* (IRC) zgodnie z kryteriami odpowiedzi Lugano 2014 była pierwszorzędnym punktem końcowym w jednoramiennym badaniu ELARA. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,6 miesiąca (IQR, 13,8-20,2) dla pacjentów poddanych infuzji. Dziewięćdziesięciu czterech pacjentów zostało poddanych analizie skuteczności terapii (populacja EAS) z medianą obserwacji równą 16,9 miesiąca (IQR, 13,8-20,2).

W populacji EAS, całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie w badaniu ELARA osiągnęło 69,1% pacjentów w ocenie niezależnej komisji oraz 72,3% pacjentów w ocenie badaczy. Niewielka różnica w ocenie badaczy i niezależnej komisji pojawiła się w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. *partial response*, PR). W ocenie badaczy PR wyniosła 18,1%, a w ocenie niezależnej komisji - 17,0%. Taki sam odsetek pacjentów, zarówno w ocenie badaczy, jak i IRC osiągnął stabilizację choroby (ang. *stable disease*, SD) - 3,2% pacjentów. W ocenie IRC, progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD) wystąpiła u większego odsetka pacjentów (9,6%) w porównaniu do oceny przeprowadzonej przez badaczy (6,4%).

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 21 miesięcy (zakres: 14-30 mies.) w populacji EAS, podczas której CR w ocenie badaczy osiągnęło 72,3% pacjentów, a w ocenie niezależnej komisji - 69,1% (EMA 2022).

Wyniki odpowiedzi na leczenie tisagenlecleucelem w badaniu ELARA zestawiono w Tab. 12.

Tab. 12 Odpowiedź na leczenie tisagenlecleucelem w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ELARA.

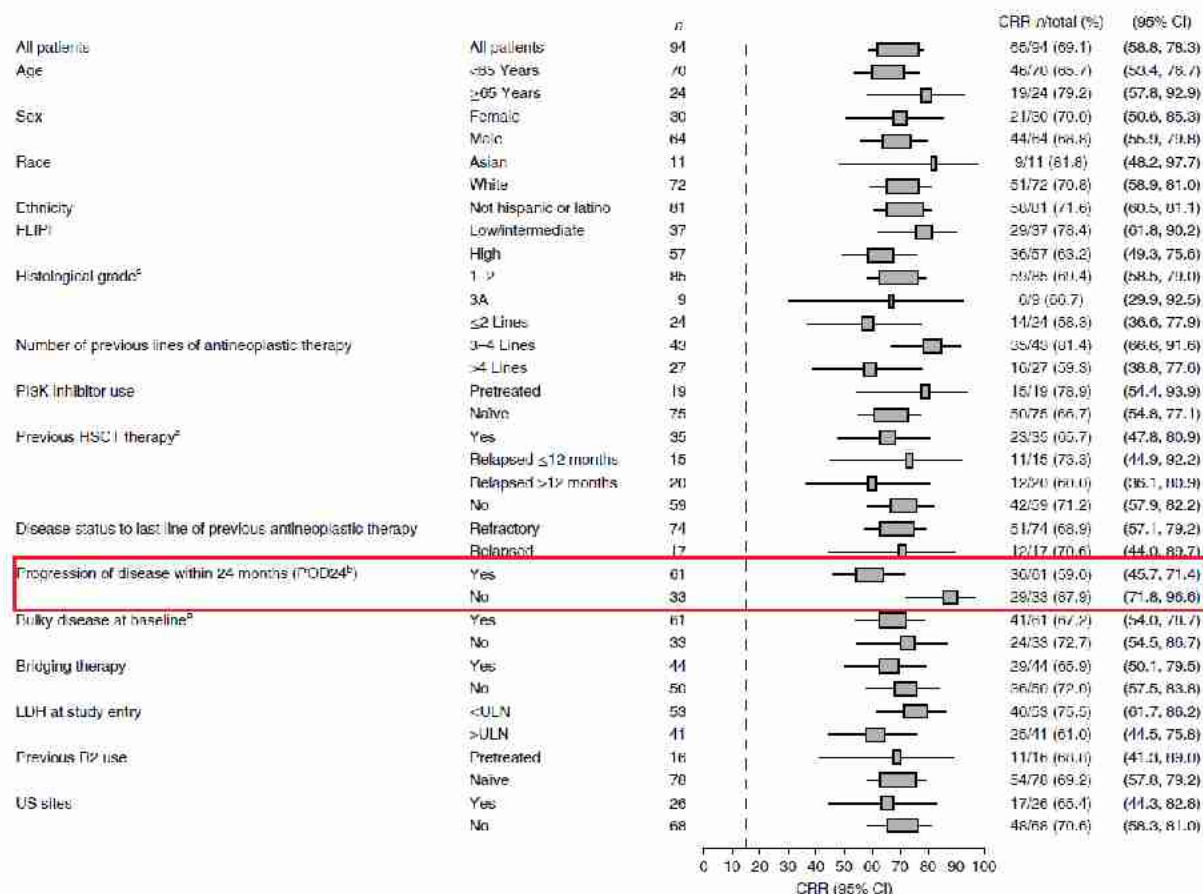
Punkt końcowy	Populacja EAS (N=94)					
	Ocena badaczy			Ocena niezależnej komisji		
	n	N	%	n	N	%
Odcięcie danych 29.03.2021						
Ogólna odpowiedź (ORR) zdefiniowana jako CR + PR	85	94	90,4	81	94	86,2
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	68	94	72,3	65	94	69,1
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	17	94	18,1	16	94	17,0
Stabilizacja choroby (SD)	3	94	3,2	3	94	3,2
Progresja choroby (PD)	6	94	6,4	9	94	9,6
Nieokreślona odpowiedź na leczenie (UNK)	b.d.	94	nd.	1	94	1,1
Odcięcie danych 03.08.2021						
Ogólna odpowiedź (ORR) zdefiniowana jako CR + PR	85	94	90,4	81	94	86,2
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	68	94	72,3	65	94	69,1

EAS - Efficacy Analysis Set.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie był porównywalny we wszystkich podgrupach w populacji EAS. Biorąc pod uwagę wystąpienie lub brak progresji choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia pierwszej linii leczenia (POD24), niższy (59,0%)

odsetek pacjentów z POD24 osiągnął CR w porównaniu do chorych bez POD24 (87,9%; Ryc. 5).

Ryc. 5 Analiza całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie w podgrupach populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).



^a Najważniejsze ustalenia w głównych podgrupach demograficznych i prognostycznych w odniesieniu do CRR.

^b Pacjenci pierwotnie oporni na leczenie lub z progresją choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu zawierającego mAb anty-CD20.

4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ELARA. PFS był definiowany jako czas od pierwszej infuzji tisagenlecleucelu (w populacji EAS, N=94) lub czas od włączenia do badania w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania (*enrolled set*, N=98), do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W badaniu ELARA, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta (Ryc. 6). Przy medianie czasu obserwacji pacjentów równej 16,9 miesiąca (IQR: 13,8 - 20,2 miesiąca), 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 67,1% pacjentów w populacji EAS oraz 72% wszystkich chorych włączonych do badania. Wśród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), 12-miesięczne PFS osiągnęło 85,5% (95% CI: 74,0 - 92,2%) pacjentów.

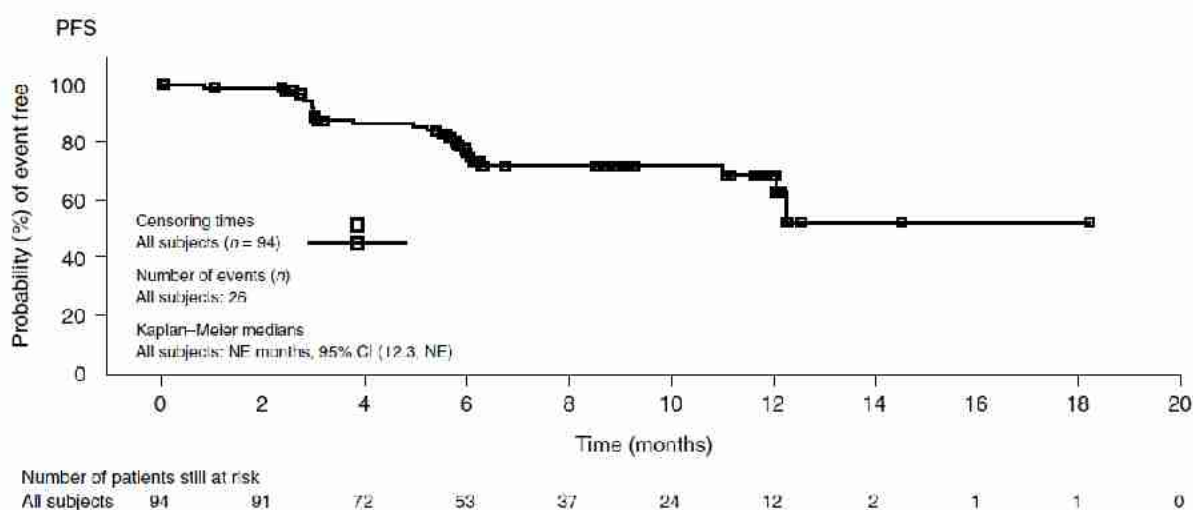
Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 21 miesięcy (zakres: 14-30 mies.) w populacji EAS, podczas której 12-miesięczny PFS nie uległ zmianie. Odnotowane 15-miesięczne

przeżycie wolne od progresji osiągnęło 63% pacjentów zarówno w populacji EAS, jak i wszystkich pacjentów włączonych do badania (EMA 2022).

Tab. 13 Skuteczność tisagenlecleucelu: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).

Parametr	ELARA
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	16,9 (13,8; 20,2)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	34/94 (36,2)
Mediana PFS (95% CI), m-ce	Nie została osiągnięta
12-mies. PFS, % pacjentów	67,1

Ryc. 6 Analiza przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).



4.3.1.3 Czas trwania odpowiedzi

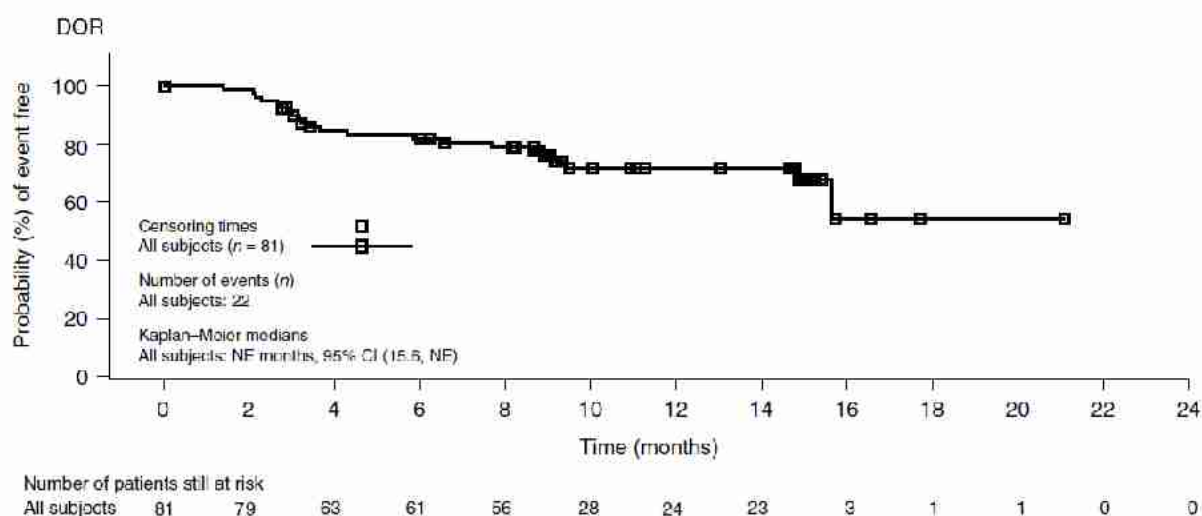
Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) definiowany jako czas od osiągnięcia całkowitej (CR) lub częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie, do nawrotu choroby lub zgonu, na podstawie oceny niezależnej komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC) był drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ELARA.

W badaniu ELARA, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (Ryc. 7). Przy medianie czasu obserwacji pacjentów równej 16,9 miesiąca (IQR: 13,8 - 20,2 miesiąca), 9-miesięczny czas trwania odpowiedzi osiągnęło 76% pacjentów w populacji EAS. Wśród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), 9-miesięczny DOR osiągnęło 86,5% (95%CI: 74,7-93,1%) pacjentów.

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 21 miesięcy (zakres: 14-30 mies.) w populacji EAS, podczas której 76% chorych uzyskało 9-miesięczny DOR, a 73% pacjentów osiągnęło 12-miesięczny DOR (EMA 2022).

Tab. 14 Skuteczność tisagenlecleucelu: czas trwania odpowiedzi (DOR) w ocenie niezależnej komisji w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).

Parametr	ELARA
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	16,9 (13,8; 20,2)
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	24/81 (29,6)
Mediana DOR (95% CI), m-ce	Nie została osiągnięta
9-mies. DOR, % pacjentów	76,2

Ryc. 7 Analiza czasu trwania odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).

4.3.1.4 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a zgonem z dowolnej przyczyny było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ELARA.

Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej dla badania ELARA, tj. 29 marca 2021 r., mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta (Ryc. 8), a zgon nastąpił u 7 z 97 pacjentów (7,22%). W populacji EAS, zgodnie z oszacowaniami, 12-miesięczny OS osiągnęło 95,3% pacjentów (95% CI: 88,0-98,2%), a 18-miesięczne OS 91,6% (95% CI: 81,7-96,2%) chorych. W populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania, 12-miesięczny OS osiągnęło 96,7% pacjentów (EMA 2022).

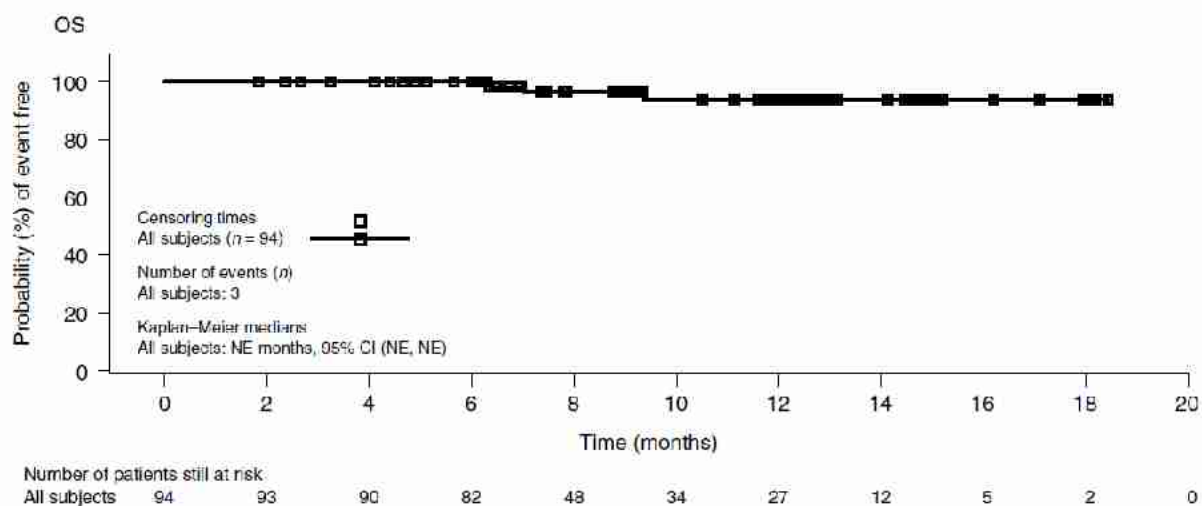
Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 21 miesięcy (zakres: 14-30 mies.) w populacji EAS, podczas której 12-miesięczny OS osiągnęło 95,4%, a 15-miesięczny OS 93,0% chorych. W populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania, 96,7% chorych osiągnęło 12-miesięczny OS, a 94,4% pacjentów 15-miesięczny OS (EMA 2022).

Tab. 15 Skuteczność tisagenlecleucelu: przeżycie całkowite (OS) w populacji badania ELARA (źródło: Fowler 2022).

Parametr	ELARA
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	16,9 (13,8; 20,2)
Zgony, n/N (%)	7/97 (7,22)

Parametr	ELARA
Mediana OS (95% CI), m-ce	Nie została osiągnięta
12-mies. OS, % pacjentów	95,3

Ryc. 8 Analiza przeżycia całkowitego w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).



4.3.2 Skuteczność terapii tisagenlecleucelem w porównaniu z terapią standardową (pośrednie porównanie leczenia)

W odnalezionych badaniach Salles 2022 i Hao 2021 oraz Hao 2023, porównanie pośrednie analizowanych schematów leczenia przeprowadzono zestawiając dane dotyczące pacjentów przyjmujących terapię tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA, z danymi dotyczącymi pacjentów leczonych terapią standardową. Dane dotyczące leczenia z zastosowaniem SoC pochodziły z retrospektywnych badań ReCORD-FL (*Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma*) oraz Flatiron (*US Flatiron Health Research Database*) (Salles 2022, Hao 2021, Hao 2023).

4.3.2.1 ReCORD-FL

Badanie ReCORD-FL to retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej dokonanej w 10 ośrodkach onkologicznych zlokalizowanych w Europie i Ameryce Północnej. Spośród 10 ośrodków biorących udział w badaniu ReCORD-FL, 7 z nich uczestniczyło w badaniu ELARA, jednak żaden chory nie został zakwalifikowany do obydwu badań. Dokonując przeglądu dokumentacji medycznej, na potrzeby badania przyjęto te same kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, co w badaniu ELARA, tj. dorośli pacjenci musieli spełniać co najmniej jedno z poniższych kryteriów: 1) nawrót/oporność po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego (obejmującego zarówno przeciwciąło anty-CD20, jak i związki alkilujące), 2) nawrót w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu terapii podtrzymującej z zastosowaniem przeciwciąła anty-CD20, jak i zwią-

ków alkilujących, 3) nawrót w dowolnym momencie po autologicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT). W momencie przydziału pacjentów do konkretnego schematu terapeutycznego wymagano, aby pacjenci mieli FL stopnia 1-3A, stan sprawności ECOG równy 0 lub 1 i brak dowodów na uprzednią transformację histologiczną (Salles 2022a).

W celu uzyskania odpowiedniej wielkości próby i włączenia pacjentów leczonych różnymi schematami odzwierciedlającymi ewoluujące na przestrzeni lat strategie postępowania terapeutycznego, zebrano dane dotyczące pacjentów z R/R FL leczonych w latach 1998-2020. Mediana czasu obserwacji od momentu stosowania przez pacjenta trzeciej linii leczenia wynosiła 57 miesięcy (Salles 2022a).

W badaniu ReCORD-FL, na dzień odcięcia danych tj. 31 grudnia 2020 r., przebadano łącznie 201 pacjentów, a 187 chorych, którzy otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, spełniło kryteria włączenia/wyłączenia, w tym 116 pacjentów z Europy, 59 ze Stanów Zjednoczonych i 12 z Kanady (Salles 2022). Spośród 187 pacjentów, terapię z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 mAb plus chemioterapię (w tym środki alkilujące lub niealkilujące) stosowało 64,2% pacjentów, 8% chorych otrzymało monoterapię anti-CD20 mAb, 11,2% pacjentów samą chemioterapię opartą na środkach alkilujących (tj. schemat bez anti-CD20 mAb), a 16,6% pacjentów otrzymało inne terapie (Salles 2022a).

Wśród punktów końcowych analizowanych w badaniu ReCORD-FL wymienia się odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji/zdarzeń (ang. *progression/event-free survival*, PFS/EFS), przeżycie całkowite (OS) oraz czas do kolejnego leczenia lub zgonu (ang. *time to next treatment or death*, TNT-D).

Przeprowadzono porównanie pośrednie leczenia dla 97 pacjentów z badania ELARA i 143 pacjentów z rejestru ReCORD-FL z wykorzystaniem pełnych danych na temat odpowiednich, wstępnie zdefiniowanych zmiennych wyjściowych i czynników prognostycznych. Dla kohorty pacjentów leczonych terapią standardową wybrano jedną linię leczenia na pacjenta przy użyciu *propensity score model* w celu zidentyfikowania linii leczenia z najwyższymi szansami na włączenie do badania ELARA, w zależności od charakterystyki wyjściowej i czynników prognostycznych na początku leczenia. Po wybraniu linii leczenia przeprowadzono skorygowane porównanie pośrednie leczenia stosując metodę ważenia według prawdopodobieństwa. Metoda ta pozwoliła na wykorzystanie danych dotyczących wszystkich pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi czynników wyjściowych zarówno z badania ELARA, jak i kohorty pacjentów stosujących terapię standardową. W metodzie tej każdemu pacjentowi z badania ELARA przypisano wagę równą 1, podczas gdy pacjenci w kohorcie terapii standardowej byli ważeni według prawdopodobieństwa spełnienia kryteriów włączenia do badania ELARA. Wielkość kohorty terapii standardowej po ważeniu (tj. suma wag) wynosiła 99 (Salles 2022).

Po przeprowadzeniu ważenia, zmienne dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów, w tym liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego (mediana = 4) oraz odsetek pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszy autologiczny HSCT (36,5%) były zrównoważone pomiędzy grupą pacjentów leczonych tisagenlecleucelem w badaniu ELARA, a grupą pacjentów otrzymujących standardową terapię w badaniu ReCORD-FL (Tab. 16). Schematy leczenia stosowane u pacjentów leczonych terapią standardową dla wybranej linii leczenia były następu-

jące: przeciwciało anti-CD20 + związek alkilujący (31,5% chorych), monoterapia przeciwciałem anti-CD20 (25,9%), związki alkilujące stosowane bez przeciwciała anti-CD20 (17,5%) oraz schematy inne niż przeciwciało anti-CD20 i związki alkilujące (25,2%) (Salles 2022).

Tab. 16 Porównanie populacji badania ELARA i ReCORD-FL.

Analizowana cecha	ELARA (N=97)*	ReCORD-FL (N=99)**	SMD
Wiek w momencie otrzymania zindeksowanego leczenia			
Średnia (SD)	56,5 (10,40)	56,1 (11,5)	0,038
Płeć			
Kobiety, n (%)	33 (34,0)	30,8 (31,1)	0,063
Mężczyźni, n (%)	64 (66,0)	68,3 (68,9)	0,063
Region			
Europa, n (%)	44 (45,4)	41,4 (41,8)	0,072
Reszta świata, n (%)	53 (54,6)	57,6 (58,2)	0,072
Wcześniejszy auto-HSCT			
Tak, n (%)	36 (37,1)	36,1 (36,5)	0,013
Nie, n (%)	61 (62,9)	62,9 (63,5)	0,013
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego			
Mediana (min - max)	4 (2 - 13)	4 (2 - 10)	0,104
Stadium FL w momencie rozpoznania			
I, n (%)	6 (6,2)	4,7 (4,7)	0,064
II, n (%)	13 (13,4)	9,5 (9,6)	0,120
III, n (%)	21 (21,6)	25,4 (25,7)	0,095
IV, n (%)	57 (58,8)	59,4 (60,0)	0,026
Liczba miesięcy pomiędzy diagnozą, a rozpoczęciem zindeksowanego leczenia			
Mediana (min - max)	66,2 (6,4 - 355,4)	69,7 (2,8 - 255)	0,005
Liczba zajętych węzłów chłonnych na początku zindeksowanego leczenia			
≥ 4, n (%)	39 (40,2)	38,1 (38,5)	0,035
> 4, n (%)	58 (59,8)	60,9 (61,5)	0,035
Podwójna oporność			
Tak, n (%)	66 (68,0)	67,8 (68,5)	0,010
Nie, n (%)	31 (32,0)	31,2 (31,5)	0,010
POD24			
Tak, n (%)	61 (62,9)	62,7 (63,3)	0,009
Nie, n (%)	36 (37,1)	36,3 (36,7)	0,009

* włączeni pacjenci to ci, którzy spełnili kryteria włączenia/wyłączenia i których produkt leukaferazy został zaakceptowany do produkcji, niezależnie od statusu infuzji (tylko 1 włączony pacjent nie został włączony z powodu brakujących danych);

** wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95;

SMD - *standardized mean difference*.

4.3.2.1.1 Odpowiedź na leczenie

W badaniu ReCORD-FL, wskaźnik całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response rate*, CRR) na leczenie został zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź

na zindeksowaną linię leczenia (ang. *line of treatment*, LoT). Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR) została zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na zindeksowaną LoT.

W badaniu ReCORD-FL, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął ORR i CRR w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 63,6% i 37,3% pacjentów leczonych SoC w badaniu reCORD-FL w porównaniu do 85,6% i 69,1% chorych leczonych tisagenlecleucelem w badaniu ELARA (

Tab. 17).

Tab. 17 Odpowiedź na leczenie terapią standardową w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ReCORD-FL.

Punkt końcowy	ELARA, N=97		ReCORD-FL, N=99*	
	%	95%CI	%	95%CI
ORR	85,6	78,7; 92,5	63,6	52,5; 74,7
CRR	69,1	59,8; 78,3	37,3	26,4; 48,3
Różnica w CR (95%CI)	31,8 (18,1; 45,3)			
Różnica w ORR (95%CI)	22,0 (9,4; 34,5)			

* wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95.

4.3.2.1.2 Przeżycie wolne od progresji

W badaniu ReCORD-FL w przypadkach, dla których brakowało dat dotyczących progresji klinicznej lub nie były one rejestrowane w rutynowej praktyce, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej było uważane za zdarzenie związane z progresją choroby.

Wśród pacjentów leczonych SoC, mediana PFS/EFS w badaniu ReCORD-FL wynosiła 13,1 miesiąca w porównania do badania ELARA, w którym mediana nie została osiągnięta. W badaniu ReCORD-FL, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął 12-miesięczny PFS w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 51,9% vs 70,5% pacjentów. Terapia tisagenlecleucelem wiązała się z 40% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu do terapii SoC (HR=0,60; 95%CI: 0,34; 0,86) (Tab. 18).

Tab. 18 Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ReCORD-FL: przeżycie wolne od progresji/zdarzeń.

PFS/EFS [^]	ELARA, N=97		ReCORD-FL, N=99*	
	%	95%CI	%	95%CI
Mediana, mies. (95%CI)	NR (18,8; NA)		13,1 (8,1; NR)	
6 miesięcy	85,3	78,3; 92,3	66,5	55,6; 77,3
12 miesięcy	70,5	61,4; 79,7	51,9	40,6; 63,3
24 miesiące	54,1	41,2; 66,9	42,2	31,0; 53,5
HR (95%CI)	0,60 (0,34; 0,86)			

[^] szacowanie PFS/EFS uwzględnia nową terapię przeciwnowotworową jako zdarzenie progresji (w przypadku braku ocenionej przez lekarza progresji lub zgonu przed rozpoczęciem nowej terapii);

* wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95.

4.3.2.1.3 Przeżycie całkowite

W badaniu ReCORD-FL, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowano jako czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Jeśli nie zaobserwowano zgonu, wówczas OS cenzurowano w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że pacjent żyje.

Zarówno w badaniu ReCORD-FL, jak i w badaniu ELARA, mediana OS nie została osiągnięta. W badaniu ReCORD-FL, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął 12-miesięczny OS w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 71,7% vs 96,6% pacjentów. Terapia tisagenlecleucelem wiązała się z 80% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu do terapii SoC (HR=0,20; 95%CI: 0,02; 0,38) (Tab. 19).

Tab. 19 Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ReCORD-FL: przeżycie całkowite.

OS [^]	ELARA, N=97		ReCORD-FL, N=99*	
	%	95%CI	%	95%CI
Mediana, mies. (95%CI)	NR		NR	
12 miesięcy	96,6	92,9; 100	71,7	61,2; 82,2
24 miesiące	87,8	78,0; 97,6	64,8	53,3; 76,2
HR (95%CI)	0,20 (0,02; 0,38)			

[^] współczynnik ryzyka obliczono za pomocą ważonego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa dla pośredniego porównania pomiędzy badaniami ELARA i ReCORD-FL;

* wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95.

4.3.2.1.4 Czas do kolejnego leczenia lub zgonu

W badaniu ReCORD-FL, czas do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D) zdefiniowano jako czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciw chłoniakowi (w tym przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci bez zdarzeń w trakcie obserwacji byli cenzurowani w dniu ostatniego kontaktu.

W badaniu ReCORD-FL, mediana TNT-D została osiągnięta w 14,4 miesiącu w porównaniu do badania ELARA, w którym nie osiągnięto mediany TNT-D. W badaniu ReCORD-FL, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął 12-miesięczny TNT-D w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 53,9% vs 85,9% pacjentów. Terapia tisagenlecleucelem wiązała się z 69% redukcją ryzyka otrzymania kolejnego leczenia lub wystąpienia zgonu w porównaniu do terapii SoC (HR=0,31; 95%CI: 0,14; 0,49) (Tab. 20).

Tab. 20 Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ReCORD-FL: czas do kolejnego leczenia lub zgonu.

TNT-D [^]	ELARA, N=97		ReCORD-FL, N=99*	
	%	95%CI	%	95%CI
6 miesięcy	94,7	90,2; 99,2	71,5	60,9; 82,0
12 miesięcy	85,9	78,8; 92,9	53,9	42,5; 65,2
24 miesiące	68,4	50,6; 86,2	44,2	32,8; 55,6
Mediana, mies. (95%CI)	NR (20,1; NA)		14,4 (9; NR)	
HR (95%CI)	0,31 (0,14; 0,49)			

TNT-D [^]	ELARA, N=97		ReCORD-FL, N=99*	
	%	95%CI	%	95%CI

[^] w oszacowaniu TNT-D, śmierć traktowana jest jako zdarzenie;

* wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95.

4.3.2.2 Flatiron

Badanie Flatiron to retrospektywne badanie kohortowe, w którym wykorzystano dane pochodzące z ogólnokrajowej bazy danych Flatiron Health, opartej na elektronicznej dokumentacji medycznej pochodzącej z około 280 klinik onkologicznych w Stanach Zjednoczonych. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z FL, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do badania ELARA, tj. wiek ≥ 18 lat z R/R FL stopnia I, II lub IIIA i spełnienie jednego z następujących kryteriów: oporność na drugą lub późniejszą linię leczenia systemowego (w tym przeciwciąło anti-CD20 i związek alkilujący) lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu drugiej lub późniejszej linii leczenia systemowego; nawrót w trakcie leczenia podtrzymującego przeciwciąłem anti-CD20 (po co najmniej 2 liniach terapii) lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia podtrzymującego; i nawrót po autologicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 12,2 miesiąca (Hao 2021, Ta 2021).

Do kohorty Flatiron (odcięcie danych 30 czerwca 2020 r.) włączono 98 pacjentów z leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami leczenia, którzy spełniali kryteria kwalifikacji z badania ELARA. W badaniu Flatiron wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wynosiła 88 (Hao 2021). Mediana czasu obserwacji wynosiła 14 miesięcy (dane ważone) (Hao 2021). Wśród najczęściej stosowanych schematów leczenia były monoterapia rytuksymabem (20,4%), terapia skojarzona z zastosowaniem rytuksymabu plus bendamustyny (16,6%), rytuksymabu plus lenalidomidu (11,5%), monoterapia obinutuzumabem (8,9%) oraz idelalisib (8,3%) (Ta 2021).

Wśród punktów końcowych analizowanych w badaniu Flatiron wymienia się odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji (ang. *progressio-free survival*, PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz czas do kolejnego leczenia lub zgonu (ang. *time to next treatment or death*, TNT-D).

Po wybraniu jednej linii terapii 3L+ dla każdego pacjenta z kohorty terapii standardowej przeprowadzono ważenie. Pacjentom z kohorty ELARA przypisano wagę 1, a pacjentom z kohorty terapii standardowej przypisano wagę według szacowanych szans na znalezienie się w kohorcie badania ELARA. Pacjenci z kohorty SoC, których wynik *propensity score* nie mieścił się w zakresie *propensity score* z kohorty badania ELARA, zostali wykluczeni z procesu ważenia. Zgodnie z podejściem ważenia według prawdopodobieństwa, pacjenci z kohorty SoC z dopasowanym PS większym niż 0,5 byli ważeni w górę (tj. przypisywano im wagę większą niż 1), podczas gdy pacjenci z dopasowanym PS mniejszym niż 0,5 byli ważeni w dół (przypisywano im wagę mniejszą niż 1). Ostateczna wielkość próby kohorty SoC po ważeniu mogła być większa lub mniejsza niż pierwotna (nieważona) wielkość próby, w zależności od liczby wykluczonych pacjentów i pierwotnej wielkości próby odpowiednio do populacji docelowej (z badania ELARA). W celu zmniejszenia systematycznych różnic w charakterystyce wyjściowej między kohortą z badania ELARA, a kohortą SoC, przyjęto podejście ważenia według wartości ujemnych. Wielkość kohorty terapii standardowej po ważeniu (tj. suma wag) wynosiła 88 (Hao 2023).

Po przeprowadzeniu ważenia, zmienne dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów były zrównoważone pomiędzy grupą pacjentów leczonych tisagenlecleucelem w badaniu ELARA, a grupą pacjentów otrzymujących standardową terapię w badaniu Flatiron (Tab. 21). W grupie pacjentów leczonych terapią standardową, zastosowane linie leczenia obejmowały przeciwciało anti-CD20 + związek alkilujący (42,9%), przeciwciało anti-CD20 bez czynnika alkilującego (36,7%), związek alkilujący bez przeciwciała anti-CD20 (3,1%) oraz schematy inne niż przeciwciało anti-CD20 i środek alkilujący, takie jak inhibitor kinazy fosfoinozytydowej 3 (17,3%) (Hao 2023).

Tab. 21 Porównanie populacji badania ELARA i Flatiron.

Analizowana cecha	ELARA (N=97)*	Flatiron (N=88)**	SMD
Wiek w momencie otrzymania zindeksowanego leczenia***			
mediana (zakres)	58 (29 - 73)	55 (30 - 85)	0,17
Płeć			
Mężczyźni, n (%)	64 (66,0)	71,5	0,11
Rasa			
Biała, n (%)	73 (75,3)	66,6	0,20
Wcześniejsze linie leczenia systemowego przed zindeksowaną terapią***			
>4	28 (28,9)	27,0	0,05
Stadium FL w momencie rozpoznania			
III i IV, n (%)	78 (80,4)	86,3	0,15
Liczba miesięcy pomiędzy diagnozą, a rozpoczęciem zindeksowanego leczenia***			
Mediana (zakres)	66,2 (6,4 - 355,4)	67,48 (2,8 - 100,3)	0,37
Podwójna oporność			
Tak, n (%)	66 (68,0)	76,4	0,17
POD24			
Tak, n (%)	61 (62,9)	68,9	0,13

* włączeni pacjenci to ci, którzy spełnili kryteria włączenia/wyłączenia i których produkt leukaferazy został zaakceptowany do produkcji, niezależnie od statusu infuzji (tylko 1 włączony pacjent nie został włączony z powodu brakujących danych);

** w badaniu Flatiron wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wynosiła 88, a efektywna wielkość próby 29;

*** data zindeksowanego leczenia jest zdefiniowana jako data rozpoczęcia terapii standardowej w badaniu Flatiron i data włączenia do badania ELARA;

SMD - *standardized mean difference*.

4.3.2.2.1 Odpowiedź na leczenie

W badaniu Flatiron, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął ORR i CRR w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 58,1% i 17,7% pacjentów leczonych SoC w badaniu Flatiron w porównaniu do 85,6% i 69,1% chorych leczonych tisagenlecleucelem w badaniu ELARA (Tab. 22).

Tab. 22 Odpowiedź na leczenie terapią standardową w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu Flatiron.

Punkt końcowy [^]	ELARA, N=97		Flatiron, N=89*	
	%	95%CI	%	95%CI
ORR	85,6	78,4; 91,8	58,1	21,3; 88,2
CRR	69,1	59,8; 78,4	17,7	3,8; 46,9
Różnica w CR (95%CI)	51,4 (21,2; 68,8)			
Różnica w ORR (95%CI)	27,4 (-3; 65)			

[^] Do tej analizy wzięto pod uwagę tylko pacjentów z co najmniej jedną oceną odpowiedzi lub udokumentowanym zgonem podczas leczenia. Ponieważ model przeważałby w górę/w dół dla każdego indywidualnego pacjenta w różny sposób w zależności od wyniku skłonności, ostateczna wielkość próby po zważeniu (tj. suma wag) może niekoniecznie być proporcjonalna do wielkości próby przed ważeniem;

* w badaniu Flatiron wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wynosiła 88, a efektywna wielkość próby 29.

4.3.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji

Wśród pacjentów leczonych SoC, mediana PFS/EFS w badaniu Flatiron wynosiła 9,9 miesiąca w porównaniu do badania ELARA, w którym mediana nie została osiągnięta. W badaniu Flatiron, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął 12-miesięczny PFS w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 41,8% vs 73,2% pacjentów. Terapia tisagenlecleucelem wiązała się z 55% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu do terapii SoC (HR=0,45; 95%CI: 0,26; 0,88; Tab. 23).

Tab. 23 Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu Flatiron: przeżycie wolne od progresji.

PFS	ELARA, N=97		Flatiron, N=88*	
	%	95%CI	%	95%CI
Mediana, miesiące (95%CI)	NR		9,9 (8; 19,3)	
12 miesięcy	73,2	64; 82,1	41,8	20; 67,2
HR (95%CI)	0,45 (0,26; 0,88)			

* w badaniu Flatiron wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wynosiła 88, a efektywna wielkość próby 29.

4.3.2.2.3 Przeżycie całkowite

Zarówno w badaniu Flatiron, jak i w badaniu ELARA, mediana OS nie została osiągnięta. W badaniu Flatiron, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął 12-miesięczny OS w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 84,5% vs 96,6% pacjentów. Terapia tisagenlecleucelem wiązała się z 59% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu do terapii SoC (HR=0,41; 95%CI: 0,11; 1,47; Tab. 24).

Tab. 24 Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu Flatiron: przeżycie całkowite.

OS	ELARA, N=97		Flatiron, N=88*	
	%	95%CI	%	95%CI
Mediana, miesiące (95%CI)	NR		NR	
12 miesięcy	96,6	92,3; 100	84,5	64,9; 95,9
HR (95%CI)	0,41 (0,11; 1,47)			

OS	ELARA, N=97		Flatiron, N=88*	
	%	95%CI	%	95%CI

* w badaniu Flatiron wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wynosiła 88, a efektywna wielkość próby 29.

4.3.2.2.4 Czas do kolejnego leczenia lub zgonu

W badaniu Flatiron, mediana TNT-D została osiągnięta w 19 miesiącu w porównaniu do badania ELARA, w którym nie osiągnięto mediany TNT-D. W badaniu Flatiron, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął 12-miesięczny TNT-D w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 54,2% vs 85,9% pacjentów. Terapia tisagenlecleucelem wiązała się z 66% redukcją ryzyka otrzymania kolejnego leczenia lub wystąpienia zgonu w porównaniu do terapii SoC (HR=0,34; 95%CI: 0,15; 0,78; Tab. 25).

Tab. 25 Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu Flatiron: czas do kolejnego leczenia lub zgonu.

TNT-D	ELARA, N=97		Flatiron, N=88	
	%	95%CI	%	95%CI
12 miesięcy	85,9	78,2; 92,5	54,2	29,2; 75,5
Mediana, miesiące (95%CI)	NR		19 (8,3; 22,1)	
HR (95%CI)	0,34 (0,15; 0,78)			

* w badaniu Flatiron wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wynosiła 88, a efektywna wielkość próby 29.

4.3.3 Zestawienie wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów

W Tab. 26 dokonano porównania wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji tj. tisagenlecleucelu oraz skuteczności komparatora tj. terapii standardowej, stosowanej w leczeniu nawracającego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapii systemowej. Zestawienie wykonano na podstawie publikacji włączonych do przeglądu systematycznego: Fowler 2022 i raportu EMA 2022 dotyczących ocenianej interwencji oraz dwóch porównań pośrednich tisagenlecleucelu z terapią standardową, przeprowadzonych z wykorzystaniem danych pochodzących z retrospektywnych badań ReCOORD-FL (*Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma*) (Salles 2022) oraz Flatiron (*US Flatiron Health Research Database*) (Hao 2021), które zestawiono z danymi dotyczącymi chorych leczonych tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA.

Ze względu na zbliżoną charakterystykę analizowanych populacji, zakwalifikowanych do jednoramiennego badania ELARA oraz badań retrospektywnych ReCORD-FL i Flatiron, w publikacjach Salles 2022 oraz Hao 2021, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, przeprowadzono porównanie pośrednie.

Przeprowadzone porównanie wskazuje na wyższą skuteczność terapii tisagenlecleucelem w porównaniu do terapii standardowej wyrażoną poprzez:

- wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł około 86% w porównaniu do 64% i 58% dla komparatora, odnotowanych odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek CR, który dla ocenianej interwencji wyniósł około 69% w porównaniu do 37% i 18% dla komparatora, odnotowanych odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny, roczny i 2-letni PFS, odpowiednio 85%, 71% i 54% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 67%, 52% i 42% w badaniu ReCORD-FL i 42% dla rocznego PFS w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 40% i 55% redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 12-miesięczny i 24-miesięczny OS, odpowiednio 97%, 88% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 72% i 65% w badaniu ReCORD-FL i 85% dla 12-miesięcznego OS w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 80% i 59% redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny, 12-miesięczny i 24-miesięczny TNT-D, odpowiednio 95%, 86% i 68% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 72%, 54% i 44% w badaniu ReCORD-FL i 54% dla 12-miesięcznego TNT-D w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 69% i 66% redukcję ryzyka stosowania kolejnej terapii lub zgonu dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron.

Tab. 26 Zestawienie dostępnych wyników skuteczności tisagenlecleucelu oraz terapii standardowej stosowanych w co najmniej trzeciej linii leczenia chłoniaka grudkowego.

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - ELARA*	Skuteczność SoC	
	Ocena niezależnej komisji	ReCORD-FL**	Flatiron***
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) Różnica w ORR	85,6% (95%CI: 78,7; 92,5)	63,6 (95%CI: 52,5; 74,7) 22,0 (9,4; 34,5)	58,1 (95%CI: 21,3; 88,2) 27,4 (95%CI: -3; 65)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) Różnica w CR	69,1% (95%CI: 59,8; 78,3)	37,3 (95%CI: 26,4; 48,3) 31,8 (95%CI: 18,1; 45,3)	17,7 (95%CI: 3,8; 46,9) 51,4 (95%CI: 21,2; 68,8)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	NR	13,1 (95%CI: 8,1; NR)	9,9 (95%CI: 8; 19,3)
6-miesięczny	85,3 (95%CI: 78,3; 92,3)	66,5 (95%CI: 55,6; 77,3)	-
12-miesięczny	70,5 (95%CI: 61,4; 79,7)	51,9 (95%CI: 40,6; 63,3)	41,8 (95%CI: 20; 67,2)
24-miesięczny	54,1 (95%CI: 41,2; 66,9)	42,2 (95%CI: 31,0; 53,5)	-
HR		0,60 (95%CI: 0,34; 0,86)	0,45 (95%CI: 0,26; 0,88)
Przeżycie całkowite (OS), mediana	NR	NR	NR
12-miesięczny	96,6 (95%CI: 92,9; 100)	71,7 (95%CI: 61,2; 82,2)	84,5 (95%CI: 64,9; 95,9)
24-miesięczny	87,8 (95%CI: 78,0; 97,6)	64,8 (95%CI: 53,3; 76,2)	-
HR		0,20 (95%CI: 0,02; 0,38)	0,41 (95%CI: 0,11; 1,47)
Czas do kolejnego leczenia/zgonu (TNT-D), mediana	NR	14,4 (95%CI: 9; NR)	19 (95%CI: 8,3; 22,1)
6-miesięczny	94,7 (95%CI: 90,2; 99,2)	71,5 (95%CI: 60,9; 82,0)	-
12-miesięczny	85,9 (95%CI: 78,8; 92,9)	53,9 (95%CI: 42,5; 65,2)	54,2 (95%CI: 29,2; 75,5)
24-miesięczny	68,4 (95%CI: 50,6; 86,2)	44,2 (95%CI: 32,8; 55,6)	-
HR		0,31 (95%CI: 0,14; 0,49)	0,34 (95%CI: 0,15; 0,78)

* jednoramienne, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucel w leczeniu chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego;

** retrospektywne badanie, w którym zakwalifikowani pacjenci spełniali kryteria badania ELARA oraz przyjmowali terapię standardową w co najmniej trzeciej linii leczenia;

*** abstrakt konferencyjny retrospektywnego badania, w którym zakwalifikowani pacjenci spełniali kryteria badania ELARA oraz przyjmowali terapię standardową w co najmniej trzeciej linii leczenia.

4.4 Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, u których nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od ostatniego zastosowanego schematu leczenia, oceniono na podstawie jednego nierandomizowanego badania klinicznego II fazy ELARA. Badanie bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem przeprowadzono w populacji 97 pacjentów (*safety set*).

Przedstawione wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem, pochodzą z publikacji pierwotnej Fowler 2022. Jeżeli istniała taka konieczność, dane dodatkowo uzupełniano o wyniki opublikowane w raporcie przygotowanym przez *European Medicines Agency* (EMA 2022) oraz w rejestrze *clinicaltrials.gov* (NCT03568461).

Porównanie bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem (badanie ELARA) z terapią standardową zestawiono w formie tabelarycznej. Do tego celu wykorzystano dane dotyczące terapii standardowej z zastosowaniem schematu R-CHOP, pochodzące z otwartego, randomizowanego badania III fazy przeprowadzonego w 130 ośrodkach w Kanadzie, Australii/Nowej Zelandii, Europie i RPA (van Oers 2006).

4.4.1 Bezpieczeństwo tisagenlecleucelu

4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 27 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) odnotowanych u >10% pacjentów (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu ELARA wraz z określeniem stopnia nasilenia objawów.

W badaniu ELARA, spośród AE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 99,0% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 AE wszystkich stopni nasilenia, a 78,4% co najmniej 1 AE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących AE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (49,5%) oraz neutropenii (42,3%). Najrzadziej odnotowywano wystąpienie bólu stawów (10,3%) i obniżenia liczby płytek krwi (10,3%) wszystkich stopni nasilenia. Wśród AE \geq 3 stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (42,3%). Nie odnotowano natomiast wystąpienia kaszlu \geq 3 stopnia nasilenia.

Spośród AE występujących w ciągu 8 tygodni po infuzji tisagenlecleucelu, 96,9% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 AE wszystkich stopni nasilenia, a 71,1% co najmniej 1 AE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących AE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (48,5%) oraz neutropenii (33,0%). Najrzadziej (10,3%) odnotowywano wystąpienie gorączki neutropenicznej wszystkich stopni nasilenia. Wśród AE \geq 3 stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (32,0%). Nie odnotowano natomiast wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ani zaparc \geq 3 stopnia nasilenia.

Tab. 27 Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zdarzenia niepożądane wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia odnotowane w badaniu ELARA.

Parametr*	AE występujące w dowolnym momencie						AE występujące w ciągu 8 tyg. po infuzji					
	Wszystkie stopnie		≥ 3 stopnia				Wszystkie stopnie			≥ 3 stopnia		
	n	N	n	N	%	%	n	N	%	N	%	%
Co najmniej 1 AE	96	97	99,0	76	97	78,4	94	97	96,9	69	97	71,1
Zespół uwalniania cytokin	48	97	49,5	1	97	1,0	47	97	48,5	0	97	0,0
Neutropenia	41	97	42,3	41	97	42,3	32	97	33,0	31	97	32,0
Anemia	25	97	25,8	16	97	16,5	24	97	24,7	13	97	13,4
Ból głowy	24	97	24,7	1	97	1,0	23	97	23,7	1	97	1,0
Biegunka	21	97	21,6	1	97	1,0	17	97	17,5	1	97	1,0
↓ WBC	21	97	21,6	17	97	17,5	17	97	17,5	12	97	12,4
Gorączka	19	97	19,6	1	97	1,0	11	97	11,3	1	97	1,0
Trombocytopenia	19	97	19,6	11	97	11,3	16	97	16,5	9	97	9,3
↓ neutrofilii	17	97	17,5	17	97	17,5	15	97	15,5	15	97	15,5
Zmęczenie	16	97	16,5	3	97	3,1	15	97	15,5	3	97	3,1
Nudności	15	97	15,5	2	97	2,1	12	97	12,4	2	97	2,1
Zaparcia	14	97	14,4	0	97	0,0	13	97	13,4	0	97	0,0
Hipogammaglobulinemia	14	97	14,4	1	97	1,0		97			97	
Kaszel	12	97	12,4	0	97	0,0		97			97	
Gorączka neutropeniczna	12	97	12,4	12	97	12,4	10	97	10,3	10	97	10,3
Ból stawów	10	97	10,3	0	97	0,0		97			97	
↓ PLT	10	97	10,3	6	97	6,2		97			97	

* AE występujące u >10% pacjentów (wszystkie stopnie nasilenia);

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); PLT - płytki krwi (ang. *platelets*); WBC - krwinki białe (ang. *white blood cells*).

4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W Tab. 28 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*, TRAE), odnotowanych u >5% pacjentów (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu ELARA wraz z określeniem stopnia nasilenia objawów.

W badaniu ELARA, spośród AE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 78,4% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 TRAE wszystkich stopni nasilenia, a 46,4% co najmniej 1 TRAE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących TRAE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (48,5%). Najrzadziej odnotowywano wystąpienie gorączki neutropenicznej, obniżenia liczby limfocytów i płytek krwi, nudności oraz gorączki (każde 6,2%) wszystkich stopni nasilenia. Wśród TRAE \geq 3 stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (20,6%). Nie odnotowano natomiast wystąpienia bólu głowy \geq 3 stopnia nasilenia.

Tab. 28 Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia, odnotowane w badaniu ELARA.

Parametr*	Wszystkie stopnie			\geq 3 stopnia		
	n	N	%	n	N	%
Co najmniej 1 TRAE	76	97	78,4	45	97	46,4
Zespół uwalniania cytokin	47	97	48,5	1	97	1,0
Neutropenia	20	97	20,6	20	97	20,6
Anemia	13	97	13,4	7	97	7,2
Hipogammaglobulinemia	10	97	10,3	1	97	1,0
↓ neutrofilii	10	97	10,3	9	97	9,3
↓ WBC	8	97	8,2	6	97	6,2
Zmęczenie	7	97	7,2	3	97	3,1
Ból głowy	7	97	7,2	0	97	0,0
Trombocytopenia	7	97	7,2	5	97	5,2
Gorączka neutropeniczna	6	97	6,2	6	97	6,2
↓ limfocytów	6	97	6,2	5	97	5,2
Nudności	6	97	6,2	2	97	2,1
↓ PLT	6	97	6,2	4	97	4,1
Gorączka	6	97	6,2	1	97	1,0

* AE występujące w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu u >5% pacjentów (wszystkie stopnie nasilenia);

PLT - płytki krwi (ang. *platelets*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*); WBC - krwinki białe (ang. *white blood cells*).

4.4.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W Tab. 29 przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) odnotowane u co najmniej 2 pacjentów (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu ELARA wraz z określeniem stopnia nasilenia objawów.

W badaniu ELARA, spośród SAE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 43,3% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 SAE wszystkich stopni nasilenia, a 25,8% co najmniej 1 SAE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących

SAE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (19,5%). Najrzadziej odnotowywano wystąpienie encefalopatii, reakcji związanych z infuzją, neutropenii, wysięku opłucnowego oraz raka kolczystokomórkowego (każde 2,1%) wszystkich stopni nasilenia. Wśród SAE ≥ 3 stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie gorączki neutropenicznej (6,2%). Nie odnotowano natomiast wystąpienia gorączki, wysięku opłucnowego oraz raka kolczystokomórkowego ≥ 3 stopnia nasilenia. W ciągu 8 tyg. od infuzji tisagenlecleucelu, ponad 27% pacjentów raportowało wystąpienie SAE.

Tab. 29 Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: ciężkie zdarzenia niepożądane wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia, odnotowane w badaniu ELARA.

Parametr*	Wszystkie stopnie			≥ 3 stopnia		
	n	N	%	n	N	%
SAE występujące w dowolnym momencie						
Co najmniej 1 SAE	42	97	43,3	25	97	25,8
Zespół uwalniania cytokin	19	97	19,5	1	97	1,0
Zapalenie płuc	8	97	8,2	5	97	5,2
Gorączka neutropeniczna	6	97	6,2	6	97	6,2
Gorączka	3	97	3,1	0	97	0,0
Encefalopatia	2	97	2,1	1	97	1,0
Reakcje związane z infuzją	2	97	2,1	2	97	2,1
Neutropenia	2	97	2,1	2	97	2,1
Wysięk opłucnowy	2	97	2,1	0	97	0,0
Rak kolczystokomórkowy	2	97	2,1	0	97	0,0
SAE występujące w ciągu 8 tyg. po infuzji						
Jakiegokolwiek SAE	27	97	27,8			

* AE występujące w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu u co najmniej 2 pacjentów (wszystkie stopnie nasilenia);

SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*).

4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

W Tab. 30 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) odnotowanych w ciągu 8 tyg. po infuzji tisagenlecleucelu w badaniu ELARA wraz z określeniem stopnia nasilenia objawów.

W badaniu ELARA, spośród AESI występujących w ciągu 8 tyg. po infuzji tisagenlecleucelu po infuzji tisagenlecleucelu, niemal wszyscy pacjenci (96,9%) doświadczyli co najmniej 1 AESI, w tym 71,0% chorych odnotowało AESI ≥ 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących AESI bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (48,5%), zaburzeń żołądka i jelit (41,2%), zdarzeń neurologicznych (37,1%) oraz neutropenii (33,0%). Najrzadziej odnotowywano wystąpienie leukopenii oraz zespołu immunologicznej neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi (każde 4,1%) wszystkich stopni nasilenia. Wśród AESI ≥ 3 stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (32,0%).

Tab. 30 Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia, odnotowane w ciągu 8 tygodni od infuzji tisagenlecleucelu w badaniu ELARA.

Parametr	Wszystkie stopnie nasilenia			≥ 3 stopnia		
	n	N	%	n	N	%
Co najmniej 1 AE	94	97	96,9	69	97	71,0
Zespół uwalniania cytokin	47	97	48,5	0	97	0,0
Zaburzenia żołądka i jelit	40	97	41,2	4	97	4,1
Zdarzenia neurologiczne	36	97	37,1	3	97	3,1
Zaburzenia ogólne	35	97	36,1	4	97	4,1
Neutropenia	32	97	33,0	31	97	32,0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	29	97	29,9	4	97	4,1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	27	97	27,8	1	97	1,0
Anemia	24	97	24,7	13	97	13,4
Ból głowy	23	97	23,7	1	97	1,0
Infekcje	18	97	18,6	5	97	5,2
↓ WBC	17	97	17,5	12	97	12,4
Biegunka	17	97	17,5	1	97	1,0
Małopłytkowość	16	97	16,5	9	97	9,3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	16	97	16,5	0	97	0,0
↓ neutrofilii	15	97	15,5	15	97	15,5
Zmęczenie	15	97	15,5	3	97	3,1
Zaparcia	13	97	13,4	0	97	0,0
Nudności	12	97	12,4	2	97	2,1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12	97	12,4	0	97	0,0
Zaburzenia naczyniowe	12	97	12,4	1	97	1,0
Gorączka	11	97	11,3	1	97	1,0
Gorączka neutropeniczna	10	97	10,3	10	97	10,3
Hipogammaglobulinemia	9	97	9,3	0	97	0,0
Wymioty	7	97	7,2	0	97	0,0
Hipokaliemia	7	97	7,2	0	97	0,0
Hipomagnezemia	7	97	7,2	0	97	0,0
Zaburzenia psychiczne	7	97	7,2	0	97	0,0
↓ limfocytów	6	97	6,2	5	97	5,2
Zawroty głowy	6	97	6,2	0	97	0,0
Ból brzucha	6	97	6,2	1	97	1,0
Hipofosfatemia	6	97	6,2	3	97	3,1
Skurcze mięśni	6	97	6,2	0	97	0,0
Ból mięśni	6	97	6,2	0	97	0,0
Niedociśnienie	6	97	6,2	0	97	0,0
↓ PLT	5	97	5,2	3	97	3,1
Zaburzenia serca	5	97	5,2	0	97	0,0
Astenia	5	97	5,2	0	97	0,0

Dreszcze	5	97	5,2	0	97	0,0
Zmniejszony apetyt	5	97	5,2	0	97	0,0
Ból stawów	5	97	5,2	0	97	0,0
Bezsenność	5	97	5,2	0	97	0,0
Leukopenia	4	97	4,1	4	97	4,1
Zespół immunologicznej neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi	4	97	4,1	1	97	1,0

4.4.2 Bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem w porównaniu z terapią standardową (zestawienie wyników)

W zestawieniu wyników bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem z terapią standardową uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane opisane w publikacji van Oers 2006. Zarówno terapia standardowa, jak i terapia z zastosowaniem tisagenlecleucelu wiązały się z wystąpieniem neutropenii st. 3-4, odpowiednio u 54,7% pacjentów i 43,3% chorych. Ośmiu pacjentów leczonych schematem R-CHOP wycofało się z badania z powodu wystąpienia toksyczności. Zgon odnotowano u 1 pacjenta leczonego schematem R-CHOP (zapalenie płuc). Pięć zgonów w badaniu ELARA było spowodowanych postępującą chorobą (PD), podczas gdy dwa dodatkowe zgony były spowodowane zespołem uwalniania cytokin oraz zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania. Żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem (Fowler 2022, van Oers 2006).

Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem z terapią standardową (R-CHOP) - zestawienie wyników (Fowler 2022, van Oers 2006).

Zdarzenie niepożądane	ELARA	Van Oers 2006
	%	%
Neutropenia st. 3-4	43,3	54,7*
Alergia st. 3-4	-	3,4
Reakcje skórne	-	13,2

*54,7% chorych doświadczyło neutropenii st. 3-4 w fazie indukcji oraz 10,8% w fazie podtrzymania;

4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

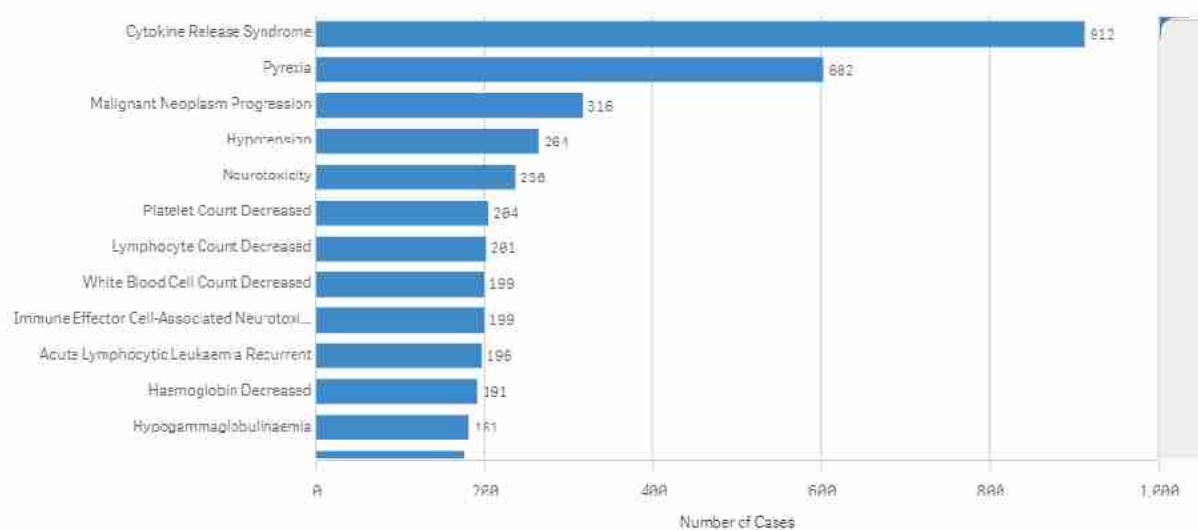
Do dnia 09.02.2023 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie tisagenlecleucelu.

W latach 2017 - 2023, w systemie FAERS odnotowano 2 155 przypadków dotyczących działań niepożądanych preparatu Kymriah®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2022 roku - 698 (32,39%) i 2021 roku - 551 (25,57%). Liczba odnotowanych zdarzeń była najwyższa w grupie

wiekowej 18 - 64 lat i wynosiła 588 (27,29%) przypadków. Dla 761 przypadków (35,31%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego pacjentów, których dotyczyły odnotowane zdarzenia. Ponad 48% mężczyzn i 31% kobiet doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Dla 433 zgłoszonych przypadków nie uwzględniono podziału ze względu na płeć. W latach 2017 - 2023, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej przypadków zespołu uwalniania cytokin (42,32%) i gorączki (27,94%). Na rycinie przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków AE w zależności od rodzaju zdarzenia niepożądanego - przedstawiono zdarzenia występujące u ≥ 181 pacjentów (FAERS data).

Ryc. 9 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem tisagenlecleucelem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).

Case Count by Reaction



Informacje na temat bezpieczeństwa tisagenlecleucelu (Kymriah®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance). Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 28 stycznia 2023 roku, odnotowano ogółem 2 091 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla preparatu Kymriah®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji mężczyzn (48,4%) w wieku 18 - 64 lat. Większość raportowanych zdarzeń układu immunologicznego, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń układu nerwowego i zaburzeń krwi i układu limfatycznego (EudraVigilance).

Pozostałe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Kymriah® zostały szczegółowo opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023) na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Kymriah® (ChPL Kymriah®).

5 Ograniczenia

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego została przeprowadzona na podstawie wszystkich dostępnych dowodów naukowych.

Jedynym odnalezionym badaniem, na podstawie którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji było poprawnie zaprojektowane, niekontrolowane badanie drugiej fazy dotyczące nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego (ELARA). Populację włączoną do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stanowiło 97 pacjentów, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelu. Populacja EAS (*Efficacy Analysis Set*) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali wlew tisagenlecleucelu i mieli mierzalną chorobę zgodnie z oceną *Independent Review Committee* (IRC). Populacja *per-protocol* składała się z podgrupy pacjentów EAS, u których nie zanotowano żadnego z następujących odchyień protokołu: diagnoza choroby innej niż FL na początku badania, brak lub niepełna dokumentacja choroby na początku badania i otrzymanie mniejszej niż zalecana dawki $0,6 \times 10^8$ żywych komórek T CAR+.

We wnioskach dotyczących terapii CAR-T, które do tej pory zostały ocenione przez AOTMiT, skuteczność analizowanej terapii określano na podstawie wyników pochodzących z jednego badania jednoramiennego (AWA 333/2020, AWA 237/2020, AWA 239/2020). We wniosku dotyczącym terapii tisagenlecleucelum w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, do głównej części analizy zakwalifikowano także badanie A2101J będące opisem serii przypadków - do badania zakwalifikowano łącznie 28 pacjentów: 14 chorych z DLBCL i 14 pacjentów z FL (AWA 237/2020). W niniejszej analizie badanie A2101J nie zostało zakwalifikowane do głównej części analizy, ponieważ w przyjętych kryteriach wyłączenia z analizy klinicznej wymieniono badania serii przypadków (Tab. 2).

Kolejnym ograniczeniem analizy może być niewielka liczba oraz niska jakość dowodów dotyczących skuteczności komparata (SoC) w ocenianym wskazaniu. Spowodowane może być to względami etycznymi, wynikającymi z kwestii podawania w kolejnych liniach leczenia terapii, które nie przynoszą korzyści terapeutycznych, a jedynie można uznać je za terapie paliatywne.

Efektywność zastosowania standardowej terapii (SoC) w III i kolejnych liniach leczenia nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego przedstawiono w oparciu o wyniki pochodzące z dwóch badań - ReCORD-FL (Salles 2022) i Flatiron (Hao 2021). Dane dotyczące SoC uzyskano z badania ReCORD-FL - globalnego retrospektywnego badania kohortowego wyników klinicznych u chorych na r/r FL spełniających kryteria kwalifikacji do badania ELARA, którzy byli leczeni w ramach rutynowej praktyki w 10 ośrodkach akademickich w Ameryce Północnej i Europie. Do badania ReCORD-FL włączono łącznie 187 chorych leczonych wcześniej ≥ 2 liniami leczenia, z medianą obserwacji od trzeciej linii wynoszącą 57 miesięcy (Salles 2022). W badaniu Flatiron wykorzystano dane dotyczące SoC, pochodzące z amerykańskiej bazy *Flatiron Health Research Database* (Flatiron). Flatiron jest bazą danych pochodzącą z elektronicznej dokumentacji medycznej z ponad 280 klinik onkologicznych. Dane dotyczące poszczególnych pacjentów z Flatiron zostały wykorzystane do stworzenia ze-

wewnętrznego ramienia kontrolnego w celu przeprowadzenia pośredniego porównania z badaniem ELARA. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania ELARA zostały zastosowane do zewnętrznego ramienia kontrolnego (Hao 2021).

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem po co najmniej dwóch liniach leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali NICE.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 09.02.2023 r. (aktualizacja: 21.08.2023), zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie jednoramienne ELARA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym - ELARA.

Badanie ELARA to jednoramienne, wielośrodkowe badanie, do którego włączono dorosłych pacjentów z FL, u których nastąpiła wznowa po autologicznym HSCT lub u których wystąpiła oporność na ostatnią linię leczenia (tj. brak odpowiedzi lub wznowa ≤ 6 miesięcy po zakończeniu terapii drugiej lub kolejnej linii), a tym samym reprezentowali oni populację pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, u których istnieje duże zapotrzebowanie na leczenie wstępne.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response rate*, CRR). Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), bezpieczeństwo terapii, analiza kinetyki tisa-cel oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs).

Badania dotyczące porównania skuteczności tisagenlecleucelu i terapii standardowej

Porównanie pośrednie analizowanych schematów leczenia przeprowadzono zestawiając dane dotyczące pacjentów przyjmujących terapię tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA, z danymi dotyczącymi pacjentów leczonych terapią standardową. Dane dotyczące leczenia z zastosowaniem SoC pochodziły z retrospektywnych badań ReCORD-FL (*Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma*) oraz Flatiron (*US Flatiron Health Research Database*) (Salles 2022, Hao 2021, Hao 2023).

Badanie ReCORD-FL to retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej dokonanej w 10 ośrodkach onkologicznych zlokalizowanych w Europie i Ameryce Północnej. Spośród 10 ośrodków biorących udział w badaniu ReCORD-FL, 7 z nich uczestniczyło w badaniu ELARA, jednak żaden chory nie został zakwalifikowany do obydwu badań. Badanie Flatiron to retrospektywne badanie kohortowe, w którym wykorzystano dane pochodzące z ogólnokrajowej bazy danych Flatiron Health, opartej na elektronicznej dokumentacji medycznej pochodzącej z około 280 klinik onkologicznych w Stanach Zjednoczonych. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z FL, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do badania ELARA.

Zarówno w badaniu ReCORD-FL, jak i Flatiron, wśród analizowanych punktów końcowych wymienia się odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz czas do kolejnego leczenia lub zgonu (ang. *time to next treatment or death*, TNT-D).

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem

Analiza skuteczności terapii tisagenlecleucelem została wykonana na podstawie publikacji pełnotekstowej, w której zakończono zbieranie wyników w 2021 roku. Dostępne wyniki uzupełniono o dane pochodzące z raportu EMA (2022) oraz dane opublikowane na stronie clinicaltrials.gov (NCT03568461).

Ogólną odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako CR + PR uzyskało 86,2% pacjentów z populacji EAS, u których oceny odpowiedzi na leczenie dokonała niezależna komisja. Ponad 69% chorych (69,1%) uzyskało CR, a 17,1% PR. Stabilizację choroby odnotowano u 3,2% chorych. Progresja choroby wystąpiła u 9,6% pacjentów. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu ELARA nie została osiągnięta. Przy medianie czasu obserwacji pacjentów równej 16,9 miesiąca (IQR: 13,8 - 20,2 miesiąca), 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 85,5% (95% CI: 74,0 - 92,2%) pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) oraz 67% (95% CI: 56-76%) całej populacji.

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu ELARA nie została osiągnięta. Przy medianie czasu obserwacji pacjentów równej 16,9 miesiąca (IQR: 13,8 - 20,2 miesiąca), 9-miesięczny czas trwania odpowiedzi osiągnęło 86,5% (95%CI: 74,7-93,1%) pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (CR). Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w badaniu. Do czasu zakończenia zbierania danych tj. 29.03.2021 r., zgon nastąpił u 7 z 97 pacjentów (7,22%). W populacji EAS, zgodnie z oszacowaniami, rok przeżyło 95,3% pacjentów (95% CI: 88,0-98,2%), a 18-miesięczne przeżycie zaobserwowano u 91,6% (95% CI: 81,7-96,2%) chorych.

Spośród AE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 99,0% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 AE wszystkich stopni nasilenia, a 78,4% co najmniej 1 AE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących AE bez względu na stopień

nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (49,5%) oraz neutropenii (42,3%). Spośród AE występujących w ciągu 8 tygodni po infuzji tisagenlecleucelu, 96,9% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 AE wszystkich stopni nasilenia, a 71,1% co najmniej 1 AE \geq 3 stopnia nasilenia. Spośród AE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 78,4% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 TRAE wszystkich stopni nasilenia, a 46,4% co najmniej 1 TRAE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących TRAE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (48,5%).

W badaniu ELARA, spośród SAE występujących w dowolnym momencie po infuzji tisagenlecleucelu, 43,3% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 SAE wszystkich stopni nasilenia, a 25,8% co najmniej 1 SAE \geq 3 stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących SAE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (19,5%). Najrzadziej odnotowywano wystąpienie encefalopatii, reakcji związanych z infuzją, neutropenii, wysięku opłucnowego oraz raka kolczystokomórkowego (każde 2,1%) wszystkich stopni nasilenia. Wśród SAE \geq 3 stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie gorączki neutropenicznej (6,2%). Spośród AESI występujących w ciągu 8 tyg. po infuzji tisagenlecleucelu, niemal wszyscy pacjenci (96,9%) doświadczyli co najmniej 1 AESI, w tym 71,0% chorych odnotowało AESI \geq 3 stopnia nasilenia.

6.2.2 Analiza skuteczności terapii tisagenlecleucelem w porównaniu z terapią standardową (pośrednie porównanie leczenia)

Porównanie pośrednie analizowanych schematów leczenia przeprowadzono zestawiając dane dotyczące pacjentów przyjmujących terapię tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA, z danymi dotyczącymi pacjentów leczonych terapią standardową. Dane dotyczące leczenia z zastosowaniem SoC pochodziły z retrospektywnych badań ReCORD-FL (*Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma*) oraz Flatiron (*US Flatiron Health Research Database*) (Salles 2022, Hao 2021).

Badanie ReCORD-FL to retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej dokonanej w 10 ośrodkach onkologicznych zlokalizowanych w Europie i Ameryce Północnej. Spośród 10 ośrodków biorących udział w badaniu ReCORD-FL, 7 z nich uczestniczyło w badaniu ELARA, jednak żaden chory nie został zakwalifikowany do obydwu badań. Badanie Flatiron to retrospektywne badanie kohortowe, w którym wykorzystano dane pochodzące z ogólnokrajowej bazy danych Flatiron Health opartej na elektronicznej dokumentacji medycznej pochodzącej z około 280 klinik onkologicznych w Stanach Zjednoczonych. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z FL, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do badania ELARA (Hao 2021, Ta 2021).

W badaniach ReCORD-FL oraz Flatiron, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął ORR i CRR w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 63,6% i 37,3% pacjentów leczonych SoC w badaniu ReCORD-FL oraz 58,1% i 17,7% pacjentów leczonych SoC w badaniu Flatiron w porównaniu do 85,6% i 69,1% chorych leczonych tisagenlecleucelem w badaniu ELARA. Mniejszy odsetek pacjentów leczonych SoC osiągnął 12-miesięczny PFS w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 51,9% pacjentów w badaniu ReCORD-

FL i 41,8% chorych w badaniu Flatiron vs 70,5% pacjentów leczonych tisagenlecleucelem w badaniu ELARA.

W badaniach ReCORD-FL oraz Flatiron, mniejszy odsetek pacjentów osiągnął 12-miesięczny OS - 71,7% pacjentów w badaniu ReCORD-FL i 84,5% chorych w badaniu Flatiron vs 96,6% pacjentów w badaniu ELARA. Mniejszy odsetek pacjentów leczonych SoC osiągnął 12-miesięczny TNT-D w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu ELARA - odpowiednio 53,9% w badaniu ReCORD-FL i 54,2% chorych w badaniu Flatiron vs 85,9% pacjentów leczonych tisagenlecleucelem w badaniu ELARA.

6.2.3 Zestawienie skuteczności tisagenlecleucelu i terapii standardowej

Ze względu na zbliżoną charakterystykę analizowanych populacji, zakwalifikowanych do jednoramiennego badania ELARA oraz badań retrospektywnych ReCORD-FL i Flatiron, w publikacjach Salles 2022 oraz Hao 2021, po określeniu linii leczenia oraz ważonym dostosowaniu do różnic w zmiennych wyjściowych, przeprowadzono porównanie pośrednie.

Przeprowadzone porównanie wskazuje na wyższą skuteczność terapii tisagenlecleucelem w porównaniu do terapii standardowej wyrażoną poprzez:

- wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł około 86% w porównaniu do 64% i 58% dla komparatora, odnotowanych odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek CR, który dla ocenianej interwencji wyniósł około 69% w porównaniu do 37% i 18% dla komparatora, odnotowanych odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny, roczny i 2-letni PFS, odpowiednio 85%, 71% 54% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 67%, 52% i 42% w badaniu ReCORD-FL i 42% dla rocznego PFS w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 40% i 55% redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 12-miesięczny i 24-miesięczny OS, odpowiednio 97%, 88% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 72% i 65% w badaniu ReCORD-FL i 85% dla 12-miesięcznego OS w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 80% i 59% redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny, 12-miesięczny i 24-miesięczny TNT-D, odpowiednio 95%, 86% i 68% dla tisagenlecleucelu oraz dla terapii standardowej odpowiednio 72%, 54% i 44% w badaniu ReCORD-FL i 54% dla 12-miesięcznego TNT-D w badaniu Flatiron,
- oszacowany HR wskazywał na 69% i 66% redukcję ryzyka stosowania kolejnej terapii lub zgonu dla terapii tisa-cel w porównaniu do terapii standardowej odpowiednio w badaniu ReCORD-FL i Flatiron.

Tab. 32 Zestawienie dostępnych wyników skuteczności tisagenlecleucelu oraz terapii standardowej stosowanych w co najmniej trzeciej linii leczenia chłoniaka grudkowego.

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - ELARA*	Skuteczność SoC	
	Ocena niezależnej komisji	ReCORD-FL**	Flatiron***
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) Różnica w ORR	85,6% (95%CI: 78,7; 92,5)	63,6 (95%CI: 52,5; 74,7) 22,0 (9,4; 34,5)	58,1 (95%CI: 21,3; 88,2) 27,4 (95%CI: -3; 65)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) Różnica w CR	69,1% (95%CI: 59,8; 78,3)	37,3 (95%CI: 26,4; 48,3) 31,8 (95%CI: 18,1; 45,3)	17,7 (95%CI: 3,8; 46,9) 51,4 (95%CI: 21,2; 68,8)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	NR	13,1 (95%CI: 8,1; NR)	9,9 (95%CI: 8; 19,3)
6-miesięczny	85,3 (95%CI: 78,3; 92,3)	66,5 (95%CI: 55,6; 77,3)	-
12-miesięczny	70,5 (95%CI: 61,4; 79,7)	51,9 (95%CI: 40,6; 63,3)	41,8 (95%CI: 20; 67,2)
24-miesięczny	54,1 (95%CI: 41,2; 66,9)	42,2 (95%CI: 31,0; 53,5)	-
HR		0,60 (95%CI: 0,34; 0,86)	0,45 (95%CI: 0,26; 0,88)
Przeżycie całkowite (OS), mediana	NR	NR	NR
12-miesięczny	96,6 (95%CI: 92,9; 100)	71,7 (95%CI: 61,2; 82,2)	84,5 (95%CI: 64,9; 95,9)
24-miesięczny	87,8 (95%CI: 78,0; 97,6)	64,8 (95%CI: 53,3; 76,2)	-
HR		0,20 (95%CI: 0,02; 0,38)	0,41 (95%CI: 0,11; 1,47)
Czas do kolejnego leczenia /zgonu (TNT-D), mediana	NR	14,4 (95%CI: 9; NR)	19 (95%CI: 8,3; 22,1)
6-miesięczny	94,7 (95%CI: 90,2; 99,2)	71,5 (95%CI: 60,9; 82,0)	-
12-miesięczny	85,9 (95%CI: 78,8; 92,9)	53,9 (95%CI: 42,5; 65,2)	54,2 (95%CI: 29,2; 75,5)
24-miesięczny	68,4 (95%CI: 50,6; 86,2)	44,2 (95%CI: 32,8; 55,6)	-
HR		0,31 (95%CI: 0,14; 0,49)	0,34 (95%CI: 0,15; 0,78)

* jednoramiennie, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem w leczeniu chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego;

** retrospektywne badanie, w którym zakwalifikowani pacjenci spełniali kryteria badania ELARA oraz przyjmowali terapię standardową w co najmniej trzeciej linii leczenia;

*** abstrakt konferencyjny retrospektywnego badania, w którym zakwalifikowani pacjenci spełniali kryteria badania ELARA oraz przyjmowali terapię standardową w co najmniej trzeciej linii leczenia.

6.3 Badanie A2101J (NCT02030834)

Badanie A2101J (NCT02030834; publikacja Schuster 2017) to badanie fazy IIa typu *case-series*, które przeprowadzono w celu określenia skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki tisagenlecleucelu u pacjentów z CD19+ chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B lub FL.

Ze względu na fakt, że badanie A2101J to opis serii przypadków, co stanowi kryterium wyłączenia z analizy klinicznej (do badania zakwalifikowano łącznie 28 pacjentów: 14 chorych z DLBCL i 14 pacjentów z FL), badanie nie zostało włączone do głównej części raportu.

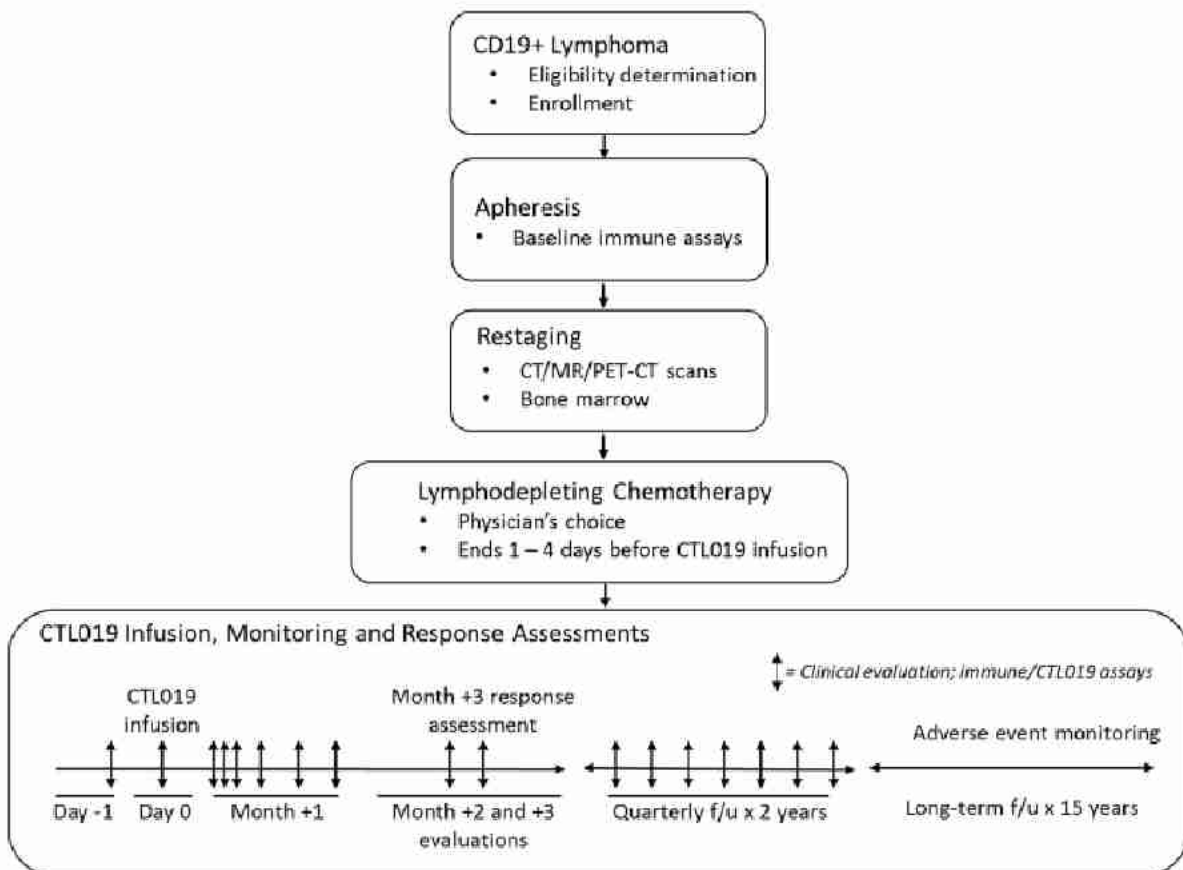
6.3.1 Charakterystyka badania

6.3.1.1 Metodologia badania

Badanie A2101J to jednoramienne badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B i chłoniaka grudkowego. Do badania kwalifikowano pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem DLBCL lub FL, u których przewidywana długość przeżycia została określona na < 2 lata, oraz którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub stabilizację choroby po ostatniej zastosowanej linii leczenia. W badaniu tisa-cel podawany był w pojedynczej infuzji $1,0 \times 10^8$ - $5,0 \times 10^8$ żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR.

Projekt badania A2101J (NCT02030834) przedstawiono na Ryc. 10. Próbki zawierające białe krwinki pacjentów były pobierane za pomocą leukaferozy. Chorzy mogli otrzymać opcjonalną terapię pomostową zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. Infuzja tisagenlecleucelu następowała 1-4 dni po zakończeniu chemioterapii LD.

Ryc. 10 Projekt jednoramiennego badania A2101J (źródło: Schuster 2017 protocol).



Podstawowym celem badania była ocena odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach u wszystkich pacjentów otrzymujących określoną w protokole dawkę komórek CTL019, przy czym odpowiedź oceniano za pomocą kryteriów odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej z 1999 roku. Odsetki odpowiedzi dla chłoniaka rozlanego z dużych komórek B i chłoniaka grudkowego analizowano oddzielnie jako punkty drugorzędowe. Przeżycie wolne od progresji i czas trwania odpowiedzi na leczenie oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

Tab. 33. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
A2101J	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	28	Mediana 28,6 (zakres 3,5-37,9) mies.	Pacjenci z DLBCL lub FL i brakiem możliwości leczenia, ograniczonym rokowaniem (<2 lata przewidywanego przeżycia) i częściową odpowiedzią lub stabilizacją choroby po ostatniej terapii.	Tisa-cel w pojedynczej infuzji ($1,0 \times 10^8$ - $5,0 \times 10^8$ żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR)	Brak		Jednoramienne badanie fazy II

DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*); IQR - rozstęp międzykwartylny (ang. *interquartile range*); R/R FL - nawrotowy/oporny na leczenie chłoniak grudkowy (ang. *relapsed/refractory follicular lymphoma*); tisa-cel - tisagenlecleucel.

Tab. 34. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
A2101J	IID	Opisanie	Tak	Badanie niekontrolowane	<i>per protocol</i>	University of Pennsylvania

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

6.3.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności jednoramiennego badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,
- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W poniższej tabeli (Tab. 8) ocenie poddano włączone do analizy jednoramienne badanie A2101J.

Tab. 35 Ocena jakości badania jednoramiennego A2101J wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6 / 8

6.3.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z udziału w badaniu A2101J przedstawiono w Tab. 36.

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z DLBCL lub FL bez możliwości leczenia, z ograniczonym rokowaniem. Pacjenci z FL kwalifikowali się do badania, jeśli mieli mierzalną progresję choroby mniej niż 2 lata po drugiej linii immunochemioterapii (z wyłączeniem terapii przeciwciałem monoklonalnym) oraz status 0-1 w skali ECOG.

Pacjenci byli wykluczani z badania, jeśli zdiagnozowano u nich niekontrolowaną, aktywną infekcję, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, zakażenie wirusem HIV, czynne zajęcie OUN przez nowotwór złośliwy oraz wynik III/IV w skali NYHA.

Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania A2101J.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia*
A2101J Schuster 2017	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat, DLBCL lub FL bez możliwości leczenia, z ograniczonym rokowaniem (<2 lata przewidywanego przeżycia) i częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą po ostatniej terapii, pacjenci z FL kwalifikowali się, jeśli mieli mierzalną progresję choroby mniej niż 2 lata po drugiej linii immunochemioterapii (z wyłączeniem terapii przeciwciałem monoklonalnym), ECOG 0-1, 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana aktywna infekcja, WZW B lub WZW C, stosowanie leków steroidowych, NYHA III/IV, zakażenie wirusem HIV, czynne zajęcie OUN przez nowotwór złośliwy,

* dane uzupełniono na podstawie informacji opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov (NCT02030834).

6.3.1.4 Opis populacji

Populacja pacjentów z FL zakwalifikowana do badania była zrównoważona pod względem płci - 50% pacjentów poddanych leczeniu stanowili mężczyźni. Mediana wieku uczestników badania wynosiła 59 lat. Ponad 85% pacjentów (85,7%) znajdowało się w stadium III/IV choroby, a u 28,6% chorych doszło do zajęcia szpiku kostnego. Medianę wcześniej stosowanych terapii określono na 5, a 21,4% chorych otrzymało autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Podwójna oporność na leczenie zdefiniowana jako progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki rytuksymabu i w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki środka alkilującego została odnotowana u 57,1% chorych.

W Tab. 37 przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów z chłoniakiem grudkowym biorących udział w badaniu A2101J.

Tab. 37. Charakterystyka pacjentów z chłoniakiem grudkowym biorących udział w badaniu A2101J.

Analizowana cecha	Pacjenci z FL zakwalifikowani do badania (N=15)	Pacjenci z FL poddani leczeniu (N=14)
Płeć męska, n (%)	7 (46,7)	7 (50,0)
Wiek, mediana (zakres)	62 (43-72)	59 (43-72)
Wcześniejsze terapie, mediana (zakres)	5 (2-10)	5 (2-10)
Stadium III-IV, n (%)*	13 (86,7)	12 (85,7)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	4 (26,7)	4 (28,6)
↑ LDH, n (%)	10 (66,7)	9 (64,3)
ECOG, mediana (zakres)**	0 (0-1)	0 (0-1)
Podwójna oporność, n (%)***	9 (60,0)	8 (57,1)
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)		
auto-HSCT	3 (20,0)	3 (21,4)

allo-HSCT	1 (6,7)	1 (7,1)
-----------	---------	---------

* zaawansowane stadium choroby definiuje się jako stadium III lub IV zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor;

** stan sprawności wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) jest oceniany w 5-cio punktowej skali, przy czym wyższe liczby wskazują na rosnącą niepełnosprawność. Wynik mniejszy niż 3 wskazuje, że pacjent jest co najmniej w stanie chodzić oraz jest zdolny do samodzielnej opieki, chociaż może nie być w stanie wykonywać czynności zawodowych i spędza poza łóżkiem 50% czasu;

*** podwójną oporność definiuje się jako progresję choroby w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki rytuksymabu i w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki środka alkilującego.

6.3.1.5 Opis punktów końcowych

W badaniu A2101J pierwszorzędowym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response, OR) raportowana 3 miesiące po infuzji. Wśród drugorzędowych punktów końcowych raportowano przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS), całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR), częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR), a także bezpieczeństwo terapii.

Tab. 38. Zestawienie punktów końcowych z badania A2101J.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
A2101J	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response, OR) w 3 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS), całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR), częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR), bezpieczeństwo terapii,

6.3.2 Analiza skuteczności

6.3.2.1 Odpowiedź na leczenie

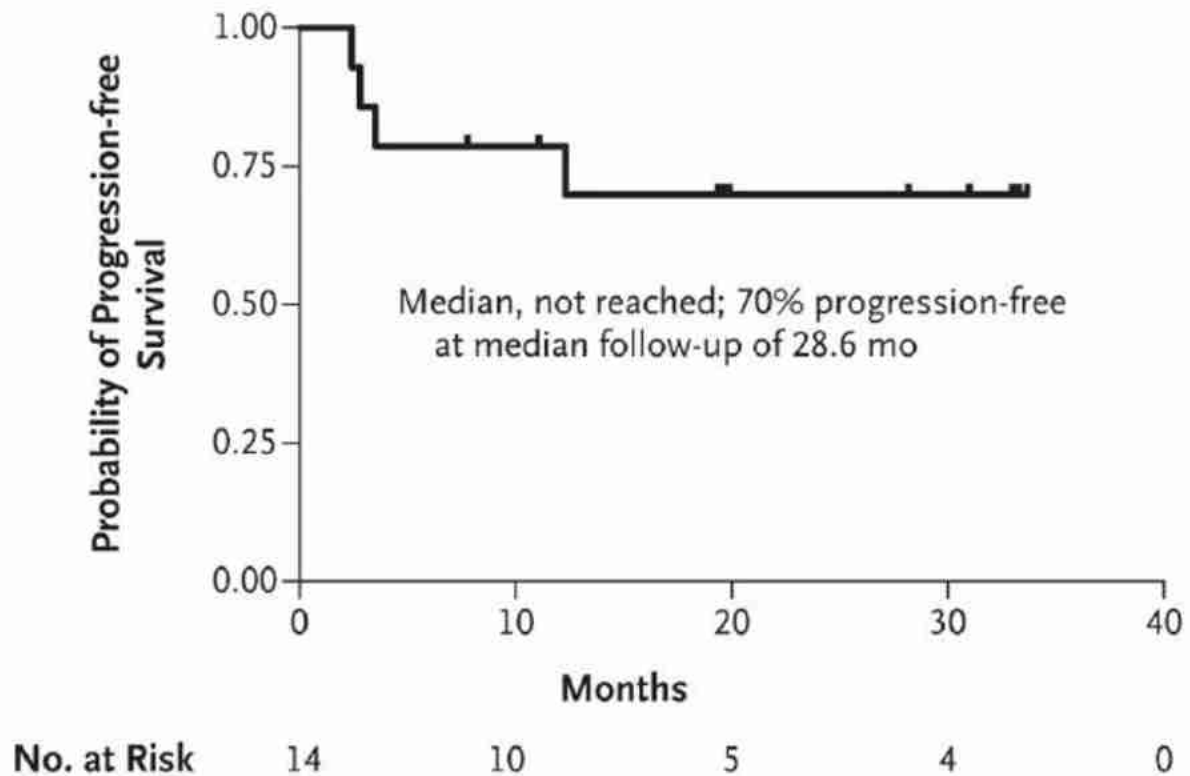
W trzecim miesiącu po infuzji, 11 z 14 pacjentów (79%) uzyskało odpowiedź na leczenie. Trzech pacjentów z FL, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie 3 miesiące po infuzji, raportowało uzyskanie całkowitej odpowiedzi 6 miesięcy po infuzji. U 1 pacjenta częściowa odpowiedź na leczenie utrzymywała się po 6 miesiącach od infuzji, a progresja choroby nastąpiła po 1 roku.

U 10 z 14 pacjentów (71%) z FL raportowano uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie w 6 miesiącu.

6.3.2.2 Przeżycie wolne od progresji

Wśród pacjentów z chłoniakiem grudkowym mediana czasu przeżycia bez progresji nie została osiągnięta, a 70% było wolnych od progresji przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 28,6 miesiąca.

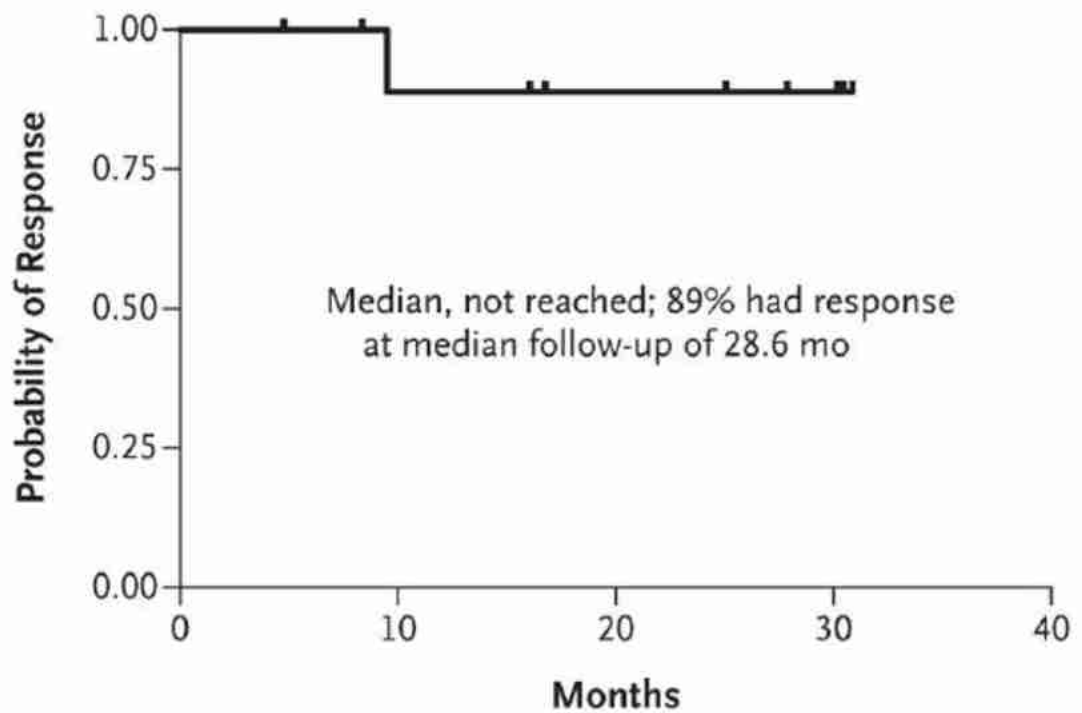
Ryc. 11 Analiza przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu A2101J (źródło: Schuster 2017).



6.3.2.3 Czas trwania odpowiedzi

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. Wśród pacjentów z chłoniakiem grudkowym, 89% utrzymało odpowiedź na leczenie w trakcie mediany 26,8 miesiąca obserwacji.

Ryc. 12 Analiza czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu A2101J (źródło: Schuster 2017).

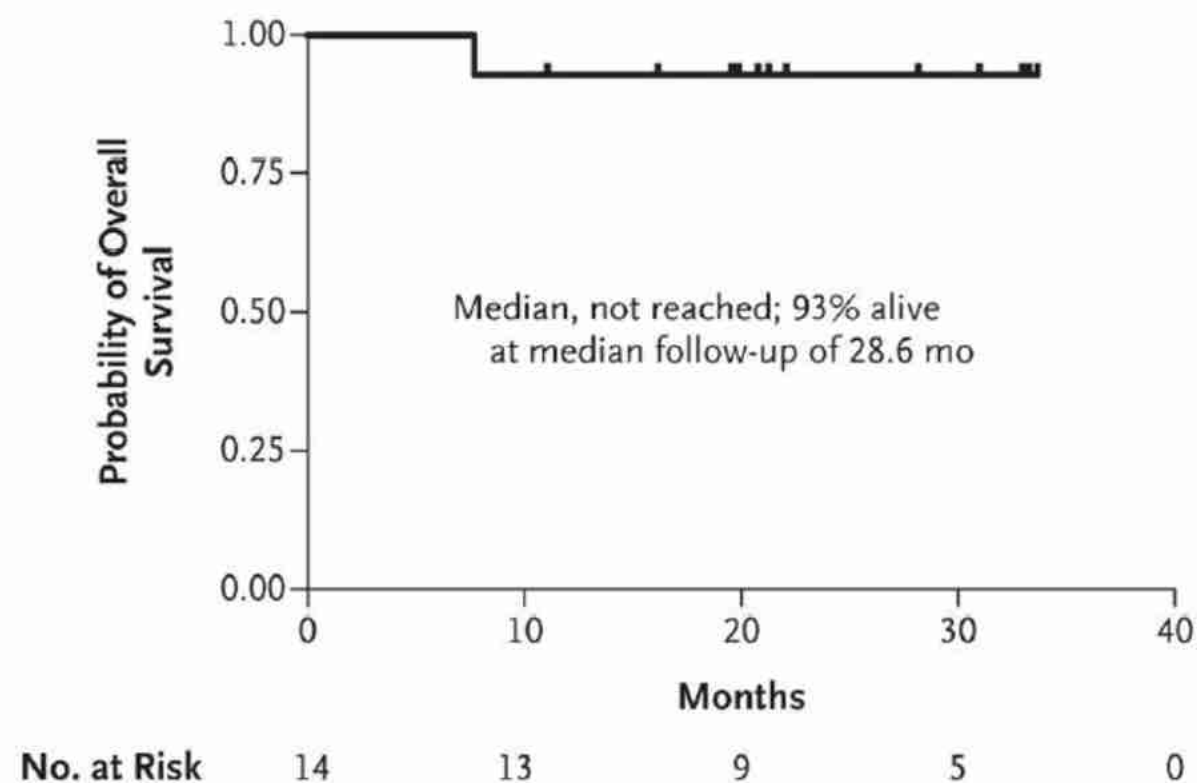


No. at Risk	11	8	5	3	0
--------------------	----	---	---	---	---

6.3.2.4 Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Przy medianie czasu obserwacji równej 28,6 miesiąca, 93% pacjentów przeżyło 12 miesięcy.

Ryc. 13 Analiza przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu A2101J (źródło: Schuster 2017).



6.3.3 Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmują wszystkich pacjentów w badaniu (zarówno tych z DLBCL, jak i tych z FL).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, które mogą być związane z leczeniem, obejmowały zespół uwalniania cytokin i AE związane z neurotoksycznością. Łącznie u 57% pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin, przy czym u 5 pacjentów (18%) wystąpiły AEs w stopniu ≥ 3 związane z zespołem uwalniania cytokin. Zdarzenia niepożądane związane z neurotoksycznością zostały zgłoszone przez 39% pacjentów, przy czym 11% zgłosiło AEs stopnia ≥ 3 . Ciężka encefalopatia wystąpiła u 3 pacjentów (11%).

Zgłoszono jeden zgon u pacjenta z FL, u którego wystąpiła encefalopatia, u którego doszło do postępującego pogorszenia stanu neurologicznego, co doprowadziło do zgonu. Pacjent miał w wywiadzie zanik nerwu wzrokowego i był jedynym pacjentem w kohorcie badania, który otrzymał limfodeplecję opartą na fludarabinie.

6.4 Wyniki innych analiz

6.4.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego zidentyfikowano cztery przeglądy systematyczne, które ostatecznie nie zostały zakwalifikowane do opracowania. W trzech odnalezionych przeglądach systematycznych nie zaprezentowano oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym (Xia 2022,

Grant 2022, Cao 2019). Jeden przegląd systematyczny opublikowany został w formie abstraktu i dotyczył populacji pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B (Maloney 2019).

6.4.2 Jakość życia

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego zidentyfikowano abstrakt dotyczący raportowanej przez pacjentów zmiany jakości życia po podaniu tisagenlecleucelu (Fowler 2021).

Jakość życia zgłaszana przez pacjentów była punktem końcowym w jednoramiennym badaniu ELARA dotyczącym tisa-cel. Jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariuszy FACT-Lym (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*) oraz SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*) na początku badania oraz w 3 i 6 miesiącu po infuzji tisa-cel. W przypadku obu instrumentów wynik zmiany >0 wskazywał na poprawę QoL.

Instrumenty dotyczące pomiaru QoL zostały wypełnione na początku badania przez 79 pacjentów (81%), w tym 69 chorych, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź. Kwestionariusze FACT-Lym i SF-36 zostały wypełnione odpowiednio przez 71 (74%) i 68 (71%) pacjentów w 3. miesiącu oraz odpowiednio przez 61 (65%) i 60 (64%) pacjentów w 6. miesiącu.

Podskale kwestionariusza FACT-Lym wykazały poprawę w domenach funkcjonowania emocjonalnego, funkcji i zdrowia fizycznych. Ponadto nie odnotowano pogorszenia w domenie społecznej/rodzinnej do 6. miesiąca. Zaobserwowano poprawę liczbową w średnich zmianach wartości dla składowych zdrowia psychicznego SF-36 oraz składowych zdrowia fizycznego, w tym ogólnego stanu zdrowia, witalności, funkcjonowania fizycznego, ograniczenia roli - problemy emocjonalne i ograniczenia roli - problemy fizyczne.

Wykazano, że 40% - 49% pacjentów odnotowało klinicznie znaczącą poprawę QoL ocenioną w oparciu o kwestionariusze FACT-Lym i SF-36, a 68% - 83% pacjentów QoL nie uległa pogorszeniu w 3 miesiącu trwania leczenia. Podobne tendencje obserwowano w 6 miesiącu terapii (Fowler 2021).

Ryc. 14 Jakość życia pacjentów leczonych tisagenlecleucelem raportowana w badaniu ELARA (Fowler 2021).

Visit	Parameter	MID	Deteriorated, n (%)	Improved, n (%)
Month 3 (n=63) ^a	FACT-G TS	3-7	19 (30)	31 (49)
	Lym Subscale ^b	2.9-5.4	11 (17)	29 (45)
	FACT-Lym TOI	5.5-11	13 (21)	25 (40)
	FACT-Lym TS	6.5-11.2	15 (24)	26 (41)
	SF-36 PCS	3	20 (32)	25 (40)
	SF-36 MCS	3	17 (27)	27 (43)
Month 6 (n=56) ^a	FACT-G TS	3-7	21 (38)	24 (43)
	Lym Subscale	2.9-5.4	12 (21)	25 (45)
	FACT-Lym TOI	5.5-11	13 (23)	21 (38)
	FACT-Lym TS	6.5-11.2	16 (29)	25 (45)
	SF-36 PCS	3	14 (25)	25 (45)
	SF-36 MCS	3	17 (30)	19 (34)

^aPatients with non-missing change from baseline at that visit. ^bAmong 64 patients.
FACT-G, FACT-General; FACT-Lym, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; TOI, Trial Outcome Index; TS, Total Score; MID, minimal important difference; MCS, Mental Component Score; PCS, Physical Component Score; SF-36, Short Form-36.

6.4.3 Obserwacje długoterminowe

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego zidentyfikowano abstrakt dotyczący 2-letniego okresu obserwacji pacjentów leczonych tisagenlecleucelem (Dreyling 2022).

Spośród 94 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny skuteczności leczenia (mediana czasu obserwacji 28,9 miesiąca), odnotowany CR wyniósł 68%, a ORR 86,2%. Mediana PFS nie została osiągnięta. Szacowany 24-miesięczny PFS po infuzji tisagenlecleucelu został oszacowany na 57,4%. Odnotowane 24-miesięczne DOR i OS wynosiły odpowiednio 64,6% i 87,7%. Podczas 2-letniego okresu obserwacji nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Zdarzenia neurologiczne odnotowano u 12 (12,3%) pacjentów, w tym u pacjenta z prawdopodobną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią, u którego wcześniej występował zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu immunologicznego stopnia 4. Trzy nowe zgony wystąpiły podczas długoterminowego okresu obserwacji - żadne z nich nie były związane z leczeniem. W sumie 23 (24%) pacjentów otrzymało co najmniej jedną kolejną terapię po infuzji tisagenlecleucelu.

Tab. 39 Zestawienie wyników skuteczności terapii tisagenlecleucelem dotyczące 2-letniego okresu obserwacji (Dreyling 2022).

Parametr	ELARA
Mediana obserwacji, m-ce	28,9
CR, %	68,0
ORR, %	86,2
Mediana PFS (95% CI), m-ce	Nie została osiągnięta
24-mies. PFS, % pacjentów	57,4

Parametr	ELARA
24-mies. DOR, % pacjentów	64,6
24-mies. OS, % pacjentów	87,7

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia tisagenlecleucelem po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego prowadzi do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u ponad 86,2% pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Stosowanie leczenia poprawia przeżycie ogólne oraz przeżycie wolne od progresji choroby względem terapii standardowej. Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie tisagenlecleucelu wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie względem terapii standardowej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia tisagenlecleucelem jest bezpieczna dla pacjenta i wykazuje korzystny stosunek osiągniętych korzyści do ryzyka stosowania.

Terapia tisagenlecleucelem może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dwiema i więcej liniami leczenia i zapewni dostęp do dalszej, skutecznej terapii dla chorych, dla których standardowe schematy terapeutyczne okazały się niewystarczającą opcją terapeutyczną.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych tisagenlecleucelu

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 09.02.2023.

1.	follicular lymphoma[MeSH Terms]	6 810
2.	follicular lymphoma[Text Word]	7 326
3.	follicular[Text Word]	78 791
4.	nodular[Text Word]	41 900
5.	#3 OR #4	118 676
6.	lymphom*[Text Word]	245 364
7.	#5 AND #6	16 955
8.	relaps*[Text Word]	218 433
9.	refractor*[Text Word]	159 176
10.	relapsed/refractory[Text Word]	6 541
11.	#8 OR #9 OR #10	356 226
12.	#11 AND #2	1 593
13.	R/R FL[Text Word]	26
14.	Brill-Symmers Disease[Text Word]	193
15.	Brill Symmers Disease[Text Word]	193
16.	#1 OR #2 OR #7 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	16 966
17.	tisagenlecleucel[Supplementary Concept]	207
18.	tisagenlecleucel[Text Word]	465
19.	tisagenlecleucel-t[Text Word]	2
20.	Kymriah®[Text Word]	111
21.	CART-19[Text Word]	21
22.	CART 19[Text Word]	21
23.	CART19[Text Word]	84
24.	CTL-019[Text Word]	2
25.	CTL 019[Text Word]	2
26.	CTL019[Text Word]	74
27.	CTL-019 CAR T cell[Text Word]	2
28.	CTL019 CAR T cell[Text Word]	296
29.	CTL019 car T cell therapy agent[Text Word] - Schema: all	0
30.	CD19-targeted chimeric antigen receptor[Text Word]	86
31.	anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells[Text Word]	51
32.	chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19[Text Word]	29
33.	anti-CD19-CAR transduced T cell[Text Word]	3
34.	murine anti-cd19[Text Word]	282
35.	adoptive immunotherapy agent CTL019[Text Word]	2
36.	cytotoxic T cell CTL019[Text Word]	4
37.	cytotoxic T cell tisagenlecleucel-t[Text Word] - Schema: all	0

38.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	1 025
39.	#16 AND #38	30

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Embase na dzień 09.02.2023.

1.	'follicular lymphoma'/exp	20 310
2.	'follicular lymphoma':ab,kw,ti	14 178
3.	'follicular':ab,kw,ti	102 501
4.	'nodular':ab,kw,ti	56 845
5.	#3 OR #4	156 748
6.	'lymphom*':ab,kw,ti	303 526
7.	#5 AND #6	26 435
8.	'relaps*':ab,kw,ti	381 113
9.	'refractor*':ab,kw,ti	263 049
10.	'relapsed /refractory':ab,kw,ti	20 379
11.	#8 OR #9 OR #10	591 703
12.	#11 AND #2	4 583
13.	'r/r fl':ab,kw,ti	320
14.	'brill-symmers disease':ab,kw,ti	194
15.	'brill symmers disease':ab,kw,ti	193
16.	#1 OR #2 OR #7 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	32 789
17.	tisagenlecleucel/exp	2 176
18.	tisagenlecleucel:ab,kw,ti	1 156
19.	'tisagenlecleucel-t':ab,kw,ti	13
20.	Kymriah®:ab,kw,ti	276
21.	'cart-19':ab,kw,ti	79
22.	'cart 19':ab,kw,ti	75
23.	'cart19':ab,kw,ti	287
24.	'ctl-019':ab,kw,ti	4
25.	'ctl 019':ab,kw,ti	4
26.	'ctl019':ab,kw,ti	213
27.	'ctl-019 car t cell':ab,kw,ti	0
28.	'ctl019 car t cell':ab,kw,ti	4
29.	'ctl019 car t cell therapy agent':ab,kw,ti	0
30.	'cd19-targeted chimeric antigen receptor':ab,kw,ti	221
31.	'anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells':ab,kw,ti	96
32.	'chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19':ab,kw,ti	6
33.	'anti-cd19-car transduced t cell':ab,kw,ti	3
34.	'murine anti-cd19':ab,kw,ti	12
35.	'adoptive immunotherapy agent ctl019':ab,kw,ti	0
36.	'cytotoxic t cell ctl019':ab,kw,ti	0
37.	'cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t':ab,kw,ti	0
38.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	2 747

39.	#16 AND #37	292
40.	#16 AND #37 AND [embase]/lim	291

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudekowego w bazie Cochrane na dzień 09.02.2023.

1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	400
2.	(follicular lymphoma):ti,ab,kw	1 599
3.	(follicular):ti,ab,kw	5 657
4.	(nodular):ti,ab,kw	917
5.	#3 OR #4	6 539
6.	(lymphom*):ti,ab,kw	13 440
7.	#5 AND #6	1 763
8.	(relaps*):ti,ab,kw	45 401
9.	(refractor*):ti,ab,kw	21 597
10.	(relapsed or refractory):ti,ab,kw	26 666
11.	#8 OR #9 OR #10	61 091
12.	#11 AND #2	747
13.	(RR FL):ti,ab,kw	179
14.	(Brill-Symmers Disease):ti,ab,kw	0
15.	(Brill Symmers Disease):ti,ab,kw	0
16.	#1 OR #2 OR #7 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 805
17.	MeSH descriptor: [tisagenlecleucel] explode all trees	0
18.	(tisagenlecleucel):ti,ab,kw	35
19.	(tisagenlecleucel-t):ti,ab,kw	8
20.	(Kymriah®):ti,ab,kw	1
21.	(CART-19):ti,ab,kw	7
22.	(CART 19):ti,ab,kw	150
23.	(CART19):ti,ab,kw	7
24.	(CTL-019):ti,ab,kw	0
25.	(CTL 019):ti,ab,kw	2
26.	(CTL019):ti,ab,kw	15
27.	(CTL-019 CAR T cell):ti,ab,kw	0
28.	(CTL019 CAR T cell):ti,ab,kw	11
29.	(CTL019 car T cell therapy agent):ti,ab,kw	1
30.	(CD19 targeted chimeric antigen receptor):ti,ab,kw	20
31.	(anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells):ti,ab,kw	43
32.	(chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19):ti,ab,kw	0
33.	(anti-CD19 CAR transduced T cell):ti,ab,kw	6
34.	(murine anti-cd19):ti,ab,kw	0
35.	(adoptive immunotherapy agent CTL019):ti,ab,kw	0
36.	(cytotoxic T cell CTL019):ti,ab,kw	2
37.	(cytotoxic T cell tisagenlecleucel-t):ti,ab,kw	2
38.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	230
39.	#16 AND #37	15

8.2 Aktualizacja strategii wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych tisagenlecleucelu

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 21.08.2023.

1.	follicular lymphoma[MeSH Terms]	6 925
2.	follicular lymphoma[Text Word]	7 543
3.	follicular[Text Word]	80 483
4.	nodular[Text Word]	42 662
5.	#3 OR #4	121 109
6.	lymphom*[Text Word]	250 295
7.	#5 AND #6	17 311
8.	relaps*[Text Word]	225 277
9.	refractor*[Text Word]	164 638
10.	relapsed/refractory[Text Word]	7 096
11.	#8 OR #9 OR #10	367 416
12.	#11 AND #2	1 659
13.	R/R FL[Text Word]	32
14.	Brill-Symmers Disease[Text Word]	193
15.	Brill Symmers Disease[Text Word]	193
16.	#1 OR #2 OR #7 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	17 322
17.	tisagenlecleucel[Supplementary Concept]	224
18.	tisagenlecleucel[Text Word]	518
19.	tisagenlecleucel-t[Text Word]	2
20.	Kymriah®[Text Word]	123
21.	CART-19[Text Word]	22
22.	CART 19[Text Word]	22
23.	CART19[Text Word]	89
24.	CTL-019[Text Word]	2
25.	CTL 019[Text Word]	2
26.	CTL019[Text Word]	75
27.	CTL-019 CAR T cell[Text Word]	2
28.	CTL019 CAR T cell[Text Word]	329
29.	CTL019 car T cell therapy agent[Text Word] - Schema: all	0
30.	CD19-targeted chimeric antigen receptor[Text Word]	101
31.	anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells[Text Word]	57
32.	chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19[Text Word]	29
33.	anti-CD19-CAR transduced T cell[Text Word]	3
34.	murine anti-cd19[Text Word]	289
35.	adoptive immunotherapy agent CTL019[Text Word]	2
36.	cytotoxic T cell CTL019[Text Word]	4
37.	cytotoxic T cell tisagenlecleucel-t[Text Word] - Schema: all	0
38.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	1 109

39.	#16 AND #38	42
-----	-------------	----

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Embase na dzień 21.08.2023.

1.	'follicular lymphoma'/exp	20 888
2.	'follicular lymphoma':ab,kw,ti	14 527
3.	'follicular':ab,kw,ti	104 979
4.	'nodular':ab,kw,ti	58 284
5.	#3 OR #4	160 615
6.	'lymphom*':ab,kw,ti	310 991
7.	#5 AND #6	27 010
8.	'relaps*':ab,kw,ti	392 604
9.	'refractor*':ab,kw,ti	272 468
10.	'relapsed/refractory':ab,kw,ti	21 287
11.	#8 OR #9 OR #10	610 758
12.	#11 AND #2	4 698
13.	'r/r fl':ab,kw,ti	332
14.	'brill-symmers disease':ab,kw,ti	194
15.	'brill symmers disease':ab,kw,ti	193
16.	#1 OR #2 OR #7 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	33 619
17.	tisagenlecleucel/exp	2 409
18.	tisagenlecleucel:ab,kw,ti	1 261
19.	'tisagenlecleucel-t':ab,kw,ti	13
20.	Kymriah®:ab,kw,ti	298
21.	'cart-19':ab,kw,ti	82
22.	'cart 19':ab,kw,ti	78
23.	'cart19':ab,kw,ti	303
24.	'ctl-019':ab,kw,ti	4
25.	'ctl 019':ab,kw,ti	4
26.	'ctl019':ab,kw,ti	215
27.	'ctl-019 car t cell':ab,kw,ti	0
28.	'ctl019 car t cell':ab,kw,ti	4
29.	'ctl019 car t cell therapy agent':ab,kw,ti	0
30.	'cd19-targeted chimeric antigen receptor':ab,kw,ti	246
31.	'anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells':ab,kw,ti	105
32.	'chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19':ab,kw,ti	6
33.	'anti-cd19-car transduced t cell':ab,kw,ti	3
34.	'murine anti-cd19':ab,kw,ti	12
35.	'adoptive immunotherapy agent ctl019':ab,kw,ti	0
36.	'cytotoxic t cell ctl019':ab,kw,ti	0
37.	'cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t':ab,kw,ti	0
38.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	3 038
39.	#16 AND #38	336
40.	#16 AND #38 AND [embase]/lim	335

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Cochrane na dzień 21.08.2023.

1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	405
2.	(follicular lymphoma):ti,ab,kw	1 623
3.	(follicular):ti,ab,kw	5 815
4.	(nodular):ti,ab,kw	940
5.	#3 OR #4	6 720
6.	(lymphom*):ti,ab,kw	13 760
7.	#5 AND #6	1 789
8.	(relaps*):ti,ab,kw	46 587
9.	(refractor*):ti,ab,kw	22 428
10.	(relapsed or refractory):ti,ab,kw	27 597
11.	#8 OR #9 OR #10	62 933
12.	#11 AND #2	758
13.	(RR FL):ti,ab,kw	187
14.	(Brill-Symmers Disease):ti,ab,kw	0
15.	(Brill Symmers Disease):ti,ab,kw	0
16.	#1 OR #2 OR #7 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 832
17.	MeSH descriptor: [tisagenlecleucel] explode all trees	0
18.	(tisagenlecleucel):ti,ab,kw	38
19.	(tisagenlecleucel-t):ti,ab,kw	8
20.	(Kymriah®):ti,ab,kw	1
21.	(CART-19):ti,ab,kw	7
22.	(CART 19):ti,ab,kw	156
23.	(CART19):ti,ab,kw	7
24.	(CTL-019):ti,ab,kw	0
25.	(CTL 019):ti,ab,kw	2
26.	(CTL019):ti,ab,kw	15
27.	(CTL-019 CAR T cell):ti,ab,kw	0
28.	(CTL019 CAR T cell):ti,ab,kw	11
29.	(CTL019 car T cell therapy agent):ti,ab,kw	1
30.	(CD19 targeted chimeric antigen receptor):ti,ab,kw	22
31.	(anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells):ti,ab,kw	44
32.	(chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19):ti,ab,kw	0
33.	(anti-CD19 CAR transduced T cell):ti,ab,kw	6
34.	(murine anti-cd19):ti,ab,kw	0
35.	(adoptive immunotherapy agent CTL019):ti,ab,kw	0
36.	(cytotoxic T cell CTL019):ti,ab,kw	2
37.	(cytotoxic T cell tisagenlecleucel-t):ti,ab,kw	2
38.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	242
39.	#16 AND #38	17

8.3 Strategia dotycząca wyszukiwania badań dotyczących bezpieczeństwa terapii standardowej

Tab. 46 Strategia wyszukiwania badań dot. bezpieczeństwa terapii standardowej w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 09.08.2023.

1.	follicular lymphoma[MeSH Terms]	6 914
2.	follicular lymphoma[Text Word]	7 530
3.	relapsed[Text Word]	45 862
4.	#1 OR #2	10 060
5.	#3 AND #4	1 128
6.	R-CHOP[Supplementary Concept]	0
7.	R-CVP[Supplementary Concept]	0
8.	BGD[Supplementary Concept]	0
9.	R-CHOP[Text Word]	3 233
10.	R-CVP[Text Word]	109
11.	BGD[Text Word]	140
12.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3 428
13.	#5 AND #12	46

Tab. 47 Strategia wyszukiwania badań dot. bezpieczeństwa terapii standardowej w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Embase na dzień 09.08.2023.

1.	'follicular lymphoma'/exp	20 860
2.	'follicular lymphoma':ab,kw,ti	14 517
3.	'relapsed':ab,kw,ti	96 239
4.	1 OR 2	22 593
5.	3 AND 4	3 870
6.	'r-chop'/exp	5 765
7.	'r-cvp'	541
8.	'bgd'	204
9.	'r-chop':ab,ti,kw	8 124
10.	'r-cvp':ab,ti,kw	539
11.	'bgd':ab,ti,kw	176
12.	6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	11 204
13.	5 AND 12	378

Tab. 48 Strategia wyszukiwania badań dot. bezpieczeństwa terapii standardowej w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Cochrane na dzień 09.08.2023.

1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	405
2.	(follicular lymphoma):ti,ab,kw	1 623
3.	(relapsed):ti,ab,kw	10 579
4.	#1 OR #2	1 623
5.	#3 AND #4	581

6.	(R-CHOP):ti,ab,kw	963
7.	(R-CVP):ti,ab,kw	90
8.	(BGD):ti,ab,kw	6
9.	#6 OR #7 OR #8	998
10.	#5 AND #9	38

8.4 Kryteria Cook'a

Tab. 49. Kryteria Cook'a (Cook 1997).

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

8.5 Skala AMSTAR

Tab. 50. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniejszych opublikowanych celów badawczych.</i></p>	
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędów, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p>	

Pytanie	
<p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	
<p>Podsumowanie wyników</p>	

8.6 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 51. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	ELARA
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Cao 2019	Cao JX, Gao WJ, You J, Wu LH, Liu JL, Wang ZX. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. <i>Cytotherapy</i> . 2019;21(7):769-81.	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym.
Grant 2022	Grant SJ, Grimshaw AA, Silberstein J et al. Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome Following Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Systematic Review. <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 2022;28(6):294-302.	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym
Maloney 2019	Maloney DG, Liu FF, 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;134:5821.	Abstrakt. Niewłaściwa populacja - pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B.
Smyth 2023	Smyth E, Cheah CY, Seymour JF. Management of indolent B-cell Lymphomas: A review of approved and emerging targeted therapies. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2023 Feb;113:102510.	Publikacja przeglądowa
Xia 2022	Xia Y, Zhang J, Li J, Zhang L, Li J, Fan L, Chen L. Cytopenias following anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic analysis for contributing factors. <i>Ann Med</i> . 2022 Dec;54(1):2951-2965.	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym

8.8 Zestawienie badań tisagenlecleucelu zakwalifikowanych do analizy

Kod badania	Referencja
ELARA	Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. <i>Nat Med</i> . 2022;28(2):325-32.
	European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Kymriah®. EMA/211805/2022. International non-proprietary name: tisagenlecleucel. 24 March 2022.

Kod badania	Referencja
	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/Kymriah®-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 17.08.2022]
	Nct. Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma (ELARA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568461?term=NCT03568461&draw=2&rank=1 [dostęp: 17.08.2022]
	Salles GA, Schuster SJ, Dreyling M, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PE, et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. <i>Blood Adv.</i> 2022.
	Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS, Bondoni CL, Degtyarev E, Hampson L, et al. Comparison of clinical outcomes among patients with relapsed/refractory follicular lymphoma treated with tisagenlecleucel in the Elara trial versus a real-world external control arm of patients treated with standard of care. <i>Blood.</i> 2021;138(SUPPL 1):2419.
	Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS, Degtyarev E, Hampson LV, Masood A, et al. Effectiveness of tisagenlecleucel versus real-world standard of care in relapsed/refractory follicular lymphoma. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research.</i> 2023;12(7).

8.9 Zestawienie odrzuconych badań tisagenlecleucelu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Zinzi 2023	Zinzi A, Gaio M, Liguori V, Cagnotta C, Paolino D, Paolisso G, et al. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: A definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data. <i>Pharmacol Res.</i> 2023 ;190 :106742.	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym
Seyedin 2023	Seyedin R, Hasegawa K, Rajagopalan K, Wade S. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy Setting of Care: A Retrospective Cohort Analysis of MCL and FL Patients in the United States (US). <i>Transplantation and Cellular Therapy.</i> 2023;29(2):S381.	Abstrakt
NCT05888493	Nct. A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05888493 . 2023.	Badanie w fazie rekrutacji
Goto 2023	Goto H, Kitawaki T, Fujii N, Kato K, Onishi Y, Fukuhara N, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: the first real-world evidence in Japan. <i>International Journal of Clinical Oncology.</i> 2023;28(6):816-26.	Niewłaściwa populacja - populacja japońska
Ghanem 2023	Ghanem B. Efficacy, safety, and cost-minimization analysis of axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel CAR T-Cell therapies for treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. <i>Invest New Drugs.</i> 2023.	Niewłaściwy komparator
Benoit 2023	Benoit A, Bboies MH, Déry N, Mgarica L, Simard M, Poirier M, et al. CAR T-Cells for the Treatment of Refractory or Relapsed Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center Retrospective Canadian Study. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 2023;23(3):203-10.	Niewłaściwa populacja - chłoniaki z dużych komórek B
Arteaga 2022	Arteaga LC, Martinez LML, Arriaga FF et al. Late adverse events in patients with aggressive B-cell lymphoma after CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy. <i>Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology.</i> 2022;130(SUPPL 2):22.	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym
Bastos-Oreiro 2022	Bastos-Oreiro M, Gutierrez A, Reguera JL et al. Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	GELTAMO/GETH Spanish Groups. <i>Front Immunol.</i> 2022 Jul 12;13:855730.	
Cartron 2022	Cartron G, Fox CP, Liu FF et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of chimeric antigen receptor T-cell therapies for third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: lisocabtagene maraleucel versus tisagenlecleucel. <i>Experimental Hematology and Oncology.</i> 2022;11(1).	Niewłaściwy komparator
Chacim 2022	Chacim S, Monjardino T, Cunha JL et al. Costs Analysis, Effectiveness and Safety Associated with Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy: Results from a Portuguese Comprehensive Cancer Center. <i>Value in Health.</i> 2022;25(7):S307-58.	Abstrakt
Dickinson 2019	Dickinson M, Popplewell L, Kolstad A, Ho PJ, Teshima T, Dreyling M, et al. ELARA: A phase 2 trial investigating the efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult patients with refractory/relapsed follicular lymphoma. <i>Hematological Oncology.</i> 2019;37:559-60.	Abstrakt
Dickinson 2022	Dickinson M, Martinez-Lopez J, Jousseume E et al. COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF TISAGENLECLEUCEL AND AXICABTAGENE CILOLEUCEL IN RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA. <i>HemaSphere.</i> 2022;6:1928-9.	Abstrakt, niewłaściwy komparator
Fowler 2021	Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Schuster SJ, Dreyling M, et al. Patient-reported quality of life (QOL) following tisagenlecleucel (TISA-CEL) infusion in adult patients (pts) with relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL). <i>Hematological Oncology.</i> 2021;39(SUPPL 2):358-61.	Abstrakt
Fowler 2022	Fowler NH, Schuster SJ, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel (tisacel) in adult patients (PTS) with relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL): Primary analysis of the phase 2 elara trial. <i>Hematological Oncology.</i> 2021;39(SUPPL 2):139-41.	Abstrakt
Fowler 2023	Fowler NH, Dickinson M, Ghosh M et al. Assessment of Healthcare Resource Utilization and Hospitalization Costs in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Undergoing CAR-T Cell Therapy With Tisagenlecleucel: Results From the ELARA Study. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2023 Jan;29(1):60.e1-60.e4.	Analiza kosztów
Fukuhara 2023	Fukuhara N, Kato K, Goto H et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult Japanese patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: results from the phase 2 ELARA trial. <i>Int J Hematol.</i> 2023 Feb;117(2):251-259.	Niewłaściwa populacja - populacja japońska
Huang 2022	Huang L, Li J, Yang J et al. EFFICACY AND SAFETY OF HUMANIZED VERSUS MURINIZED CD19 AND CD22 CAR-T CELL COCKTAIL THERAPY FOR REFRACTORY/RELAPSED B-CELL LYMPHOMA. <i>HemaSphere.</i> 2022;6:235-6.	Abstrakt
Korell 2022	Korell F, Penack O, Mattie M et al. EASIX and Severe Endothelial Complications After CD19-Directed CAR-T Cell Therapy-A Cohort Study. <i>Front Immunol.</i> 2022 Apr 8;13:877477.	Niewłaściwa interwencja
Minard-Colin 2019	Minard-Colin V, Burkhardt B, Maude S, Phillips C, Diaz De Heredia Rubio C, Laetsch TW, et al. BIANCA: A phase 2 study of the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed/refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma. <i>Hematological Oncology.</i> 2019;37:558-9.	Niewłaściwa populacja
Mohty 2022	Mohty R, Kharfan-Dabaj MA. CAR T-cell therapy for follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. <i>Ther Adv Hematol.</i> 2022 Dec 16;13:20406207221142133.	Publikacja przeglądowa

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Salles 2022a	Salles G, Schuster SJ, Dreyling MH et al. Efficacy Comparison of Tisagenlecleucel Versus Standard of Care in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. <i>Blood</i> 2021; 138 (Supplement 1): 3528.	Abstrakt
Schuster 2017	Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. <i>N Engl J Med.</i> 2017;377(26):2545-54.	Zbyt mała liczba pacjentów z FL.
Schuster 2021	Schuster SJ, Dickinson MJ, Dreyling MH, Martinez J, Kolstad A, Butler JP, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel (Tisa-cel) in adult patients (Pts) with relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL): Primary analysis of the phase 2 Elara trial. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2021;39(15 SUPPL).	Abstrakt
Schuster 2021a	Schuster SJ, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. IBCL-195: Primary Analysis of the Phase 2 ELARA Trial: Tisagenlecleucel Efficacy and Safety in Adult Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL). <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 2021;21:5403-54.	Abstrakt
Thieblemont 2021	Thieblemont C, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M, et al. Efficacy of tisagenlecleucel in adult patients (PTS) with high-risk relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL): Subgroup analysis of the phase ii elara study. <i>Blood.</i> 2021;138(SUPPL 1):131.	Abstrakt
Ying 2022	Ying Z, He T, Jin S et al. A durable 4-1BB-based CD19 CAR-T cell for treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. <i>Chin J Cancer Res.</i> 2022 Feb 28;34(1):53-62	Niewłaściwy komparator

8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań dotyczących bezpieczeństwa terapii standardowej

Kod badania	Referencja
Van Oers 2006	Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. <i>Blood.</i> 2006;108(10):3295-301.

8.11 Zestawienie odrzuconych badań dotyczących bezpieczeństwa terapii standardowej

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Arcaini 2011	Arcaini L, Merli M. Rituximab maintenance in follicular lymphoma patients. <i>World J Clin Oncol.</i> 2011;2(7):281-8.	Monoterapia rytuksymabem.
Bachy 2018	Bachy E, Fox CP, Arcaini L, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Howlett S, Snedecor SJ, et al. Efficacy of systemic therapies for relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (R/R INHL): A systematic literature review (SLR). <i>Blood.</i> 2018;132.	Abstrakt.
Bell 2019	Bell JA, Cherepanov D, Revicki D, Speck RM, Swett L, Stumpo K, et al. Understanding the patient experience in follicular lymphoma (FL), relapsed/refractory FL (R/R FL), and relapsed/ refractory diffuse large B-cell lymphoma	Abstrakt.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	(R/R DLBCL). Quality of Life Research. 2019;28(SUPPL 1):S67-S8.	
Botto 2015	Botto B, Cavallo F, Zanni M, Anastasia A, Rusconi C, Chiarenza A, et al. Management of grade 3B follicular lymphoma (FL) outside clinical trials: A multicentric retrospective analysis on behalf of fondazione italiana linfomi (FIL). Blood. 2015;126(23):2716.	Abstrakt.
Casulo 2022	Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, Habermann TM, Lossos IS, Wang Y, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. The Lancet Haematology. 2022;9(4):e289-e300.	Brak danych dot. Bezpieczeństwa.
Chang 2022	Chang C, Fraser CD, Zaidi O, Simon A, Bernauer M, Zhao Y. IBCL-425 Disease Burden and Treatment Patterns of Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: A Systematic Literature Review. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22:S391.	Abstrakt.
Czuczman 2004	Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. J Clin Oncol. 2004;22(23):4711-6.	Niewłaściwa populacja - low grade FL.
Dührsen 2018	Dührsen U, Broszeit-Luft S, Dieing A, Lück A, Porowski P, Reiser M, et al. Rituximab maintenance therapy of follicular lymphoma in clinical practice. Cancer Med. 2018;7(7):2903-12.	Monoterapia rytuksymabem.
Dundar 2009	Dundar Y, Bagust A, Hounsborne J, McLeod C, Boland A, Davis H, et al. Rituximab for the first-line treatment of stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. Health Technol Assess. 2009;13 Suppl 1:23-8.	I linia leczenia.
Galaznik 2018	Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Hoog M, Bhagnani T, et al. Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. Future Science OA. 2018;4(7).	Brak danych dot. Bezpieczeństwa.
Linton 2021	Linton K, Julian C, Gibb A, White E, Armstrong EF, Li Y, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received Third Line Therapy at the Christie NHS Foundation Trust in the UK. Blood. 2021;138:5011.	Abstrakt.
Liu 2019	Liu J, Biccler JL, Stewart D, Fontaine A, Peters A, Fleury I, et al. Characteristics and outcomes of patients with relapsed follicular lymphoma following retreatment with second-line rituximab-containing chemotherapy. Hematological Oncology. 2019;37:397-8.	Abstrakt.
Mihaljevic 2013	Mihaljevic B, Jovanovic D, Andjelkovic N, Popovic S, Vukicevic T, Andjelic B, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab for relapsed/resistant follicular lymphoma: 2 years maintenance therapy results. Hematological Oncology. 2013;31:221.	Abstrakt.
Mondello 2018	Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Cerchione C, Nappi D, Mauro E, et al. Bendamustine plus Rituximab Versus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma Grade 3A: Evidence from a Multicenter, Retrospective Study. Oncologist. 2018;23(4):454-60.	I linia leczenia.
Monga 2017	Monga N, Garside J, O'Donovan P, Quigley J, Padhiar A, Parisi L, et al. Systematic literature review of the clinical efficacy and safety of treatments in the relapsed/refractory setting for patients with follicular lymphoma or marginal zone lymphoma. Blood. 2017;130.	Abstrakt.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Pavlovsky 2016	Pavlovsky MA, Fogliatto L, Vásquez GPA, Enrico A, Osorio MJM, San-Sebastian JAA, et al. Results from a hemato-oncology latin america observational registry (HOLA) providing real world outcomes for the treatment of patients with NHL. <i>Blood</i> . 2016;128(22).	Abstrakt.
Police 2013	Police RL, Trask PC, Colosia A, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al. Treatments for relapsed or refractory follicular lymphoma (RRFL): Results of a systematic literature review (SLR) and meta-analysis. <i>Blood</i> . 2013;122(21).	Abstrakt.
Ratzon 2016	Ratzon R, Tzadok S, Raanani P, Gurion R. Twenty years' experience of treatment of adolescents and young adults with non-Hodgkin lymphoma-a single center experience. <i>Haematologica</i> . 2016;101:694.	Abstrakt.
Reddy 2019	Reddy SR, Chang E, Nastoupil L, Gokhale S, Copher R, Clancy Z. Treatment patterns among patients with relapsed follicular lymphoma. <i>HemaSphere</i> . 2019;3:201.	Abstrakt.
Salles 2022	Salles G, Schuster SJ, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, Von Tresckow B, et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). <i>HemaSphere</i> . 2022;6(7).	Brak danych dot. Bezpieczeństwa.
Siddhartha 2009	Siddhartha G, Vijay P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. <i>J Hematol Oncol</i> . 2009;2:14.	Abstrakt.
Skinner 2023	Skinner R, Follows A, Santarsieri A. R-CHOP and R-Bendamustine- treated lymphoma patients have an unexpectedly high hospitalisation rate during 2 years post-treatment. <i>British Journal of Haematology</i> . 2023;201:115-6.	Abstrakt.
Solal-Céligny 2018	Solal-Céligny P, Leconte P, Bardet A, Hernandez J, Trousard X. A retrospective study on the management of patients with rituximab refractory follicular lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 2018;180(2):217-23.	Brak danych dot. Bezpieczeństwa.
Sortais 2018	Sortais C, Lok A, Gastinne T, Mahé B, Dubrulle V, Blin N, et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically significant endpoint to identify follicular lymphoma patients with high risk of death. <i>Annals of Oncology</i> . 2018;29:viii364.	Brak danych dot. Bezpieczeństwa.
Strati 2013	Strati P, Romaguera JE, Kwak LW, Hagemester FB, Rodriguez MA, Oki Y, et al. Long-term remissions of patients with follicular lymphoma grade 3 treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine and prednisone (R-CHOP). <i>Blood</i> . 2013;122(21).	Abstrakt.
Strati 2018	Strati P, Fowler N, Pina-Oviedo S, Medeiros LJ, Overman MJ, Romaguera JE, et al. Long-Term Remissions of Patients With Follicular Lymphoma Grade 3 Treated With R-CHOP. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2018;18(1):e103-e8.	I linia leczenia.
Van Oers 2010	Van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2010;28(17):2853-8.	Monoterapia rytuksymabem.
Villela 2022	Villela L, Torre-Viera M, Idrobo-Quintero H, Beltran BE. Non-Hodgkin lymphoma treatment in middle-income countries in Latin America: perspective of the Latin American Study Group of Lymphoproliferative Disorders [Grupo de Estudio de Linfoproliferativos de Latino América (GELL)]. <i>Hematology</i> . 2022;27(1):1208-16.	Niewłaściwa populacja - brak R/R FL.

8.12 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.12.1 Kwestionariusz SF-36

Ryc. 15 Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36.

KWESTIONARIUSZ SF-36

INSTRUKCJA: poniżej znajdują się pytania dotyczące Państwa zdrowia. Udzielenie odpowiedzi pomoże zorientować się jak się Państwo czują i jak dobrze potrafią wykonywać zwykłe czynności.

Proszę odpowiedzieć na każde pytanie zaznaczając wskazaną odpowiedź. Jeżeli nie są Państwo pewni jak odpowiedzieć na pytanie, proszę udzielić odpowiedzi najlepszej jaką Państwo mogą.

1. Ogólnie powiedzieliby Państwo, że ich zdrowie jest:

(zakreśl jedno)

Doskonale	1
Bardzo dobre	2
Dobre	3
Nieźle	4
Złe	5

2. W porównaniu do okresu przed rokiem, jakby Państwo ocenili obecnie swoje zdrowie?

(zakreśl jedno)

Dużo lepsze niż przed rokiem	1
Nieco lepsze niż przed rokiem	2
Prawie takie samo jak przed rokiem	3
Nieco gorsze obecnie niż przed rokiem	4
Znacznie gorsze obecnie niż przed rokiem	5

3. Poniższe pytania dotyczą typowych czynności, które mogą Państwo wykonać w zwykłym dniu. Czy Państwa stan zdrowia obecnie ogranicza Państwa w wykonywaniu tych czynności? Jeżeli tak, to w jakim stopniu?

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

CZYNNOŚCI	Tak, bardzo ogranicza	Tak, nieco ogranicza	Nie, nie ogranicza
a. Czynności wysiłkowe, np. bieganie, podnoszenie ciężkich przedmiotów, męczące zajęcia sportowe	1	2	3
b. Umiarkowane czynności, np. przestawianie stołu, odkurzanie, gry ruchowe	1	2	3
c. Noszenie zakupów	1	2	3
d. Wchodzenie po schodach na kilka pięter	1	2	3
e. Wchodzenie po schodach na jedno piętro	1	2	3
f. Schylenie się lub klęknięcie	1	2	3
g. Przejście ponad 1 km	1	2	3
h. Przejście około 500 m	1	2	3
i. Przejście około 100 m	1	2	3
j. Mycie się lub ubieranie	1	2	3

4. Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni z powodu Państwa zdrowia fizycznego wystąpiły jakieś z poniższych problemów w Państwa pracy lub codziennych zajęciach?

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

	TAK	NIE
a. Skrócenie ilości czasu spędzanego na pracy lub innych czynnościach	1	2
b. Osiąganie mniej niżby się chciało	1	2
c. Ograniczenie rodzaju wykonywanej pracy lub innych czynności	1	2
d. Mieli Państwo trudności w wykonaniu pracy lub innych czynności	1	2

5. Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni z powodu problemów emocjonalnych (np. depresji, lęku) wystąpiły któreś z poniższych problemów w Państwa pracy lub codziennych czynnościach?

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

	TAK	NIE
a. Ograniczenie ilości czasu spędzanego na pracy lub innych czynnościach	1	2
b. Osiąganie mniej niżby się chciało	1	2
c. Wykonywali Państwo pracę lub inne czynności mniej dokładnie	1	2

6. W jakim stopniu, w ciągu ostatnich 4 tygodni Państwa zdrowie fizyczne lub problemy emocjonalne wpływały na Państwa normalną aktywność społeczną w kręgu rodziny, przyjaciół, sąsiadów, lub innych grup?

(zakreśl jedno)

Wcale 1
 Nieznacznie 2
 Średnio 3
 Dość 4
 Bardzo 5

7. Jak bardzo odczuwali Państwo w ciągu ostatnich 4 tygodni ból fizyczny?

(zakreśl jedno)

Żadnego 1
 Bardzo łagodny 2
 Łagodny 3
 Średni 4
 Silny 5
 Bardzo silny 6

8. Jak bardzo w ciągu ostatnich 4 tygodni bóle przeszkadzał Państwu w normalnej pracy (wliczając pracę poza domem i w domu)?

(zakreśl jedno)

- Wcale 1
 Nieco 2
 Średnio 3
 Dostyć 4
 Bardzo 5

9. Poniższe pytania dotyczą tego jak się Państwo czują i jak się Państwu wiodło w ciągu ostatnich 4 tygodni. Proszę podać dla każdego pytania jedną odpowiedź, która najbliższej określa jak się Państwo czuli.

Przez jaki czas w ciągu ostatnich 4 tygodni...

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

	Cały czas	Większość czasu	Spory okres czasu	Pewien czas	Prawie nigdy	Nigdy
a. Czuli się pełni radości	1	2	3	4	5	6
b. Byli osobami bardzo nerwowymi	1	2	3	4	5	6
c. Czuli się tak smutni, że nic nie mogło rozweselić	1	2	3	4	5	6
d. Czuli się spokojni i łagodni	1	2	3	4	5	6
e. Mieli mnóstwo energii	1	2	3	4	5	6
f. Czuli się przybici i smutni	1	2	3	4	5	6
g. Czuli się wyczerpani	1	2	3	4	5	6
h. Byli osobami szczęśliwymi	1	2	3	4	5	6
i. Czuli się zmęczeni	1	2	3	4	5	6

4

Copyright © 1996 Health Assessment Lab, Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated.
 All rights reserved.
 (SF-36 Standard Polish Version 1.0 9/02)

10. Przez jaki okres w ciągu ostatnich 4 tygodni Państwa zdrowie fizyczne lub problemy emocjonalne przeszkadzały w Państwa aktywności społecznej (jak np. wizyty przyjaciół, krewnych itp)?

(zakreśl jedno)

- Cały czas 1
 Większość czasu 2
 Pewien czas 3
 Mało czasu 4
 Nigdy 5

11. Jak PRAWDZIWE lub FAŁSZYWE jest dla Państwa każde z poniższych stwierdzeń?

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

	Zdecydo- wanie praw- dziwe	Przeważ- nie praw- dziwe	Nie wiem	Przeważ- nie fałszywe	Zdecydo- wanie fałszywe
a. Wydają się ulegać chorobom łatwiej niż inni ludzie	1	2	3	4	5
b. Jestem tak samo zdrowy/a jak inne znane mi osoby	1	2	3	4	5
c. Oczekuję pogorszenia mego zdrowia	1	2	3	4	5
d. Moje zdrowie jest doskonałe	1	2	3	4	5

8.12.2 Kwestionariusz FACT-Lym

Ryc. 16 Kwestionariusz oceny jakości życia FACT-Lym (źródło: Sacha 2014).

Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną liczbę w każdym wierszu, aby wskazać odpowiedź dotyczącą ostatnich 7 dni						
1. STAN FIZYCZNY		Wcale nie	Bardzo mało	Trochę	Sporo	Bardzo
GP1	Brak mi energii	0	1	2	3	4
GP2	Mam mdłości	0	1	2	3	4
GP3	Z powodu mego stanu fizycznego mam trudności w zaspokojeniu potrzeb mojej rodziny	0	1	2	3	4
GP4	Odczuwam ból	0	1	2	3	4
GP5	Dokuczają mi skutki uboczne mojego leczenia	0	1	2	3	4
GP6	Czuję się chory/a	0	1	2	3	4
GP7	Zmuszony/a jestem do leżenia w łóżku	0	1	2	3	4
2. ŻYCIE RODZINNE I TOWARZYSKIE						
GS1	Czuję bliski związek z przyjaciółmi i znajomymi	0	1	2	3	4
GS2	Moja rodzina wspiera mnie emocjonalnie	0	1	2	3	4
GS3	Przyjaciele udzielają mi wsparcia	0	1	2	3	4
GS4	Moja rodzina zaakceptowała moją chorobę	0	1	2	3	4
GS5	Jestem zadowolony/a z tego, jak rozmawiamy o mojej chorobie w gronie rodzinnym	0	1	2	3	4
GS6	Czuję się bliski/a swojej/emu partnerce/rowi (lub osobie, która jest moim głównym wsparciem)	0	1	2	3	4
Q1	Niezależnie od obecnego stopnia aktywności seksualnej proszę odpowiedzieć na następujące pytanie. Jeśli woli Pan(i) nie odpowiadać, proszę postawić krzyżyk w tym kwadracie i przejść do następnej części					<input type="checkbox"/>
GS7	Jestem zadowolony/a z mojego życia seksualnego	0	1	2	3	4
Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną liczbę w każdym wierszu, aby wskazać odpowiedź dotyczącą ostatnich 7 dni						
3. STAN EMOCJONALNY		Wcale nie	Bardzo mało	Trochę	Sporo	Bardzo
GE1	Jest mi smutno	0	1	2	3	4
GE2	Jestem zadowolony/a z tego, jak sobie radzę z moją chorobą	0	1	2	3	4
GE3	Tracę nadzieję w walce z moją chorobą	0	1	2	3	4
GE4	Stałem się nerwowi/a	0	1	2	3	4
GE5	Martwię się perspektywą umierania	0	1	2	3	4
GE6	Martwię się, że mój stan się pogorszy	0	1	2	3	4
4. FUNKCJONOWANIE W ŻYCIU CODZIENNYM						
GF1	Jestem w stanie pracować (włączając pracę w domu)	0	1	2	3	4
GF2	Moja praca (włączając pracę w domu) daje mi poczucie zadowolenia	0	1	2	3	4
GF3	Jestem w stanie cieszyć się życiem	0	1	2	3	4
GF4	Zaakceptowałem/am moją chorobę	0	1	2	3	4
GF5	Dobrze śpiam	0	1	2	3	4
GF6	Cieszę mnie rzeczy, które zazwyczaj robię dla przyjemności	0	1	2	3	4
GF7	Jestem obecnie zadowolony/a z jakości mojego życia	0	1	2	3	4
Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną liczbę w każdym wierszu, aby wskazać odpowiedź dotyczącą ostatnich 7 dni						
5. INNE DOLEGLIWOŚCI		Wcale nie	Bardzo mało	Trochę	Sporo	Bardzo
P2	W niektórych częściach ciała odczuwam ból	0	1	2	3	4
LEU1	Dokuczają mi guzy lub obrzęk w niektórych częściach ciała (np. na szyi, na karku, pod pachami czy w pachwinach)	0	1	2	3	4

BRM3	Dokuczają mi napady gorączki	0	1	2	3	4
ES3	Mam nocne poty	0	1	2	3	4
LYM1	Dokucza mi swędzenie	0	1	2	3	4
LYM2	Mam kłopoty ze spaniem w nocy	0	1	2	3	4
BMT6	Łatwo się męczę	0	1	2	3	4
E2	Tracę na wadze	0	1	2	3	4
Go1	Mam mniejszy apetyt	0	1	2	3	4
H1B	Jest mi trudno się skupić	0	1	2	3	4
N3	Martwię się, że dostanę jakiejś infekcji	0	1	2	3	4
LEU6	Martwię się, że mogą się pojawić nowe objawy mojej choroby	0	1	2	3	4
LEU7	Czuję się odizolowany/a od innych ludzi z powodu mojej choroby lub leczenia	0	1	2	3	4
BRM9	Miewam huśtawki nastrojów	0	1	2	3	4
LEU4	Z powodu mojej choroby trudno jest mi planować przyszłość	0	1	2	3	4

8.13 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 09.02.2023
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Aneks 8.8
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.4.2

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).	24
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA) - aktualizacja.....	25
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dot. bezpieczeństwa terapii standardowej włączonych do opracowania (PRISMA).	26
Ryc. 4 Projekt jednoramiennego badania ELARA (źródło: ELARA protocol).	27
Ryc. 5 Analiza całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie w podgrupach populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).....	36
Ryc. 6 Analiza przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).....	37
Ryc. 7 Analiza czasu trwania odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).	38
Ryc. 8 Analiza przeżycia całkowitego w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).....	39
Ryc. 9 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem tisagenlecleucelem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).	56
Ryc. 10 Projekt jednoramiennego badania A2101J (źródło: Schuster 2017 protocol).	65
Ryc. 11 Analiza przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu A2101J (źródło: Schuster 2017).	70
Ryc. 12 Analiza czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu A2101J (źródło: Schuster 2017).	71
Ryc. 13 Analiza przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu A2101J (źródło: Schuster 2017).....	72
Ryc. 14 Jakość życia pacjentów leczonych tisagenlecleucelem raportowana w badaniu ELARA (Fowler 2021).	74
Ryc. 15 Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36.....	93
Ryc. 16 Kwestionariusz oceny jakości życia FACT-Lym (źródło: Sacha 2014).....	98

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	13
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	16
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	18
Tab. 4. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do opracowania (Fowler 2022, Salles 2022, Hao 2023, van Oers 2006).	22
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.	29
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego – cd.	29
Tab. 7. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia/badania ELARA.	30
Tab. 8. Ocena jakości badania jednoramiennego ELARA wg skali NICE (skala NICE).	30
Tab. 9. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania ELARA.	31
Tab. 10. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu ELARA.	33
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych z badania ELARA.	34
Tab. 12. Odpowiedź na leczenie tisagenlecleucelem w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ELARA.	35
Tab. 13. Skuteczność tisagenlecleucelu: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).	37
Tab. 14. Skuteczność tisagenlecleucelu: czas trwania odpowiedzi (DOR) w ocenie niezależnej komisji w populacji EAS w badaniu ELARA (źródło: Fowler 2022).	38
Tab. 15. Skuteczność tisagenlecleucelu: przeżycie całkowite (OS) w populacji badania ELARA (źródło: Fowler 2022).	38
Tab. 16. Porównanie populacji badania ELARA i ReCORD-FL.	41
Tab. 17. Odpowiedź na leczenie terapią standardową w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ReCORD-FL.	42
Tab. 18. Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ReCORD-FL: przeżycie wolne od progresji/zdarzeń. ...	42
Tab. 19. Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ReCORD-FL: przeżycie całkowite.	43
Tab. 20. Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu ReCORD-FL: czas do kolejnego leczenia lub zgonu. ...	43
Tab. 21. Porównanie populacji badania ELARA i Flatiron.	45
Tab. 22. Odpowiedź na leczenie terapią standardową w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu Flatiron.	46
Tab. 23. Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu Flatiron: przeżycie wolne od progresji.	46

Tab. 24 Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu Flatiron: przeżycie całkowite.	46
Tab. 25 Skuteczność terapii standardowej w trzeciej i kolejnych liniach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu Flatiron: czas do kolejnego leczenia lub zgonu.	47
Tab. 26 Zestawienie dostępnych wyników skuteczności tisagenlecleucelu oraz terapii standardowej stosowanych w co najmniej trzeciej linii leczenia chłoniaka grudkowego. ...	49
Tab. 27 Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zdarzenia niepożądane wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia odnotowane w badaniu ELARA.	51
Tab. 28 Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia, odnotowane w badaniu ELARA.	52
Tab. 29 Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: ciężkie zdarzenia niepożądane wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia, odnotowane w badaniu ELARA.	53
Tab. 30 Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia, odnotowane w ciągu 8 tygodni od infuzji tisagenlecleucelu w badaniu ELARA.	54
Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem z terapią standardową (R-CHOP) - zestawienie wyników (Fowler 2022, van Oers 2006).	55
Tab. 32 Zestawienie dostępnych wyników skuteczności tisagenlecleucelu oraz terapii standardowej stosowanych w co najmniej trzeciej linii leczenia chłoniaka grudkowego. ...	63
Tab. 33. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.	66
Tab. 34. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego – cd.	66
Tab. 35 Ocena jakości badania jednoramiennego A2101J wg skali NICE (skala NICE).	67
Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania A2101J.	68
Tab. 37. Charakterystyka pacjentów z chłoniakiem grudkowym biorących udział w badaniu A2101J.	68
Tab. 38. Zestawienie punktów końcowych z badania A2101J.	69
Tab. 39 Zestawienie wyników skuteczności terapii tisagenlecleucelem dotyczące 2-letniego okresu obserwacji (Dreyling 2022).	74
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 09.02.2023.	77
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Embase na dzień 09.02.2023.	78
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Cochrane na dzień 09.02.2023.	79
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 21.08.2023.	80

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Embase na dzień 21.08.2023.	81
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Cochrane na dzień 21.08.2023.	82
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dot. bezpieczeństwa terapii standardowej w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 09.08.2023.	83
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań dot. bezpieczeństwa terapii standardowej w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Embase na dzień 09.08.2023.	83
Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dot. bezpieczeństwa terapii standardowej w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego w bazie Cochrane na dzień 09.08.2023.	83
Tab. 49. Kryteria Cook'a (Cook 1997).	84
Tab. 50. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	85
Tab. 51. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).	87

Bibliografia

- AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD 2023** ██████████ Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022
- AWA 237/2020** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucelum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/237/AWA/2021.01.22_OT.4331.38.2020_Kymriah.pdf [dostęp: 07.12.2022]
- AWA 239/2020** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/239/AWA/239_AWA_OT.4331.40.2020%20Kymriah_egz_BIP.pdf [dostęp: 07.12.2022]
- AWA 333/2020** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf [dostęp: 07.12.2022]
- Cao 2019** Cao JX, Gao WJ, You J, Wu LH, Liu JL, Wang ZX. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Cytotherapy*. 2019;21(7):769-81.
- ChPL Kymriah®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.12.2022]
- Dreyling 2022** Dreyling M, Dickinson M, Lopez JM et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1459-1463. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper158024.html> [dostęp: 15.02.2023]
- EMA 2022** European Medicines Agency. Assessment report. Kymriah. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 16.11.2022]
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 07.12.2022]
- FAERS data** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 09.02.2023]
- Fowler 2021** Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Schuster SJ, Dreyling M, et al. Patient-reported quality of life (QOL) following tisagenlecleucel (TISA-CEL) infusion in adult patients (pts) with relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL). *Hematological Oncology*. 2021;39(SUPPL 2):358-61.
- Fowler 2022** Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022;28(2):325-32.

- Hao 2021** Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS, Bondoni CL, Degtyarev E, Hampson L, et al. Comparison of clinical outcomes among patients with relapsed/refractory follicular lymphoma treated with tisagenlecleucel in the Elara trial versus a real-world external control arm of patients treated with standard of care. *Blood*. 2021;138(SUPPL 1):2419.
- Hao 2023** Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS et al. Effectiveness of tisagenlecleucel versus real-world standard of care in relapsed/refractory follicular lymphoma. *J Comp Eff Res*. 2023 Jul;12(7):e220173.
- Maloney 2019** Maloney DG, Liu FF, 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;134:5821.
- NCT03568461** Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma (ELARA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568461?term=NCT03568461&draw=2&rank=1> [dostęp: 07.12.2022]
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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.
- Sacha 2014** Sacha T. Quality of life of patients suffering from primary myelofibrosis is important parameter in assessment of treatment efficacy. *Hematology in Clinical Practice*. 2014;5(2):95-104.
- Salles 2022** Salles GA, Schuster SJ, Dreyling M et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2022 Aug 16:bloodadvances.2022008150.
- Salles 2022a** Salles G, Schuster SJ, Fischer L et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). *Hemasphere*. 2022 Jun 21;6(7):e745.
- Schuster 2017** Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2545-54.
- skala NICE** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- Ta 2021** Ta JT, Arndorfer S, Julian C et al. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated in Routine Clinical Practice in the US with Three or More Lines of Therapy, *Blood*, Volume 138, Supplement 1, 2021, Page 4080