

ANALIZA KLINICZNA



**AKSYKABTAGEN CYLOLEUCEL (YESCARTA®) STOSOWANY W
DRUGIEJ LINII LECZENIA CHŁONIAKA ROZLANEGO Z DUŻYCH
KOMÓREK B (DLBCL) I CHŁONIAKA O WYSOKIM STOPNIU
ZŁOŚLIWOŚCI Z KOMÓREK B (HGBL) U PACJENTÓW
KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO PRZESZCZEPIENIA
KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 27 października 2023 roku

W dniu 26 kwietnia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.14.2024.4.MC dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	4
STRESZCZENIE.....	9
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy.....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	16
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	18
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	18
2.5. Analiza statystyczna	19
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	20
4. CHARAKTERYSTYKA BADANIA KLINICZNEGO ZUMA-7	23
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	26
5.1. Przeżycie całkowite	26
5.2. Przeżycie wolne od zdarzeń.....	27
5.3. Przeżycie wolne od progresji choroby	29
5.4. Odpowiedź na leczenie	30
5.5. Zdarzenia niepożądane	32
5.6. Jakość życia pacjentów	40
5.6.1. Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L.....	40
5.6.2. Analiza Q-TWIST	45
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	46
7. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	49
8. WNIOSKI	51
9. OGRANICZENIA	52
10. DYSKUSJA	53

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA	55
12. BIBLIOGRAFIA	56
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW, RYSUNKÓW	60
ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ	63
A.1. Przeszukanie dla interwencji	63
A.1.1. Strategie wyszukiwania.....	63
A.1.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	65
A.1.3. Badania wykluczone z analizy	68
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	96
B.1. ZUMA-7	96
ANEKS C. OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	105
ANEKS D. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA ZUMA-7	107
D.1. Ekspozycja na leczenie	107
D.2. Kolejne linie leczenia	107
D.3. Analizy w warstwach	108
ANEKS E. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA (RAPORTY EUDRAVIGILANCE I WHO)	113
ANEKS F. FORMULARZE STOSOWANE W ANALIZIE KLINICZNEJ	116
F.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT.....	116
F.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	118

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
AXI-CEL	Aksykabtagen cyloleucel (<i>Axicabtagene ciloleucelel</i>)
bd	Brak danych
BR	Skojarzenie bendamustyny i rytuksymabu
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine release syndrome</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (<i>Event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
IPI	Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczna (<i>International Prognostic Index</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)

- n** Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
- N** Liczebność grupy
- NNH** Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie
(*Number Needed to Harm*)
- NNT** Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich
(*Number Needed To Treat*)
- ORR** Ogólna odpowiedź na leczenie
(*Overall response rate*)
- OS** Przeżycie całkowite
(*Overall survival*)
- p** Poziom istotności statystycznej (wartość p)
- PD** Progresja choroby
(*Progression disease*)
- PFS** Przeżycie wolne od progresji choroby
(*Progression free survival*)
- PR** Częściowa odpowiedź na leczenie
(*Partial response*)
- RD** Różnica ryzyka
(*Risk difference*)
- RR** Ryzyko względne
(*Relative risk*)
- SAE** Ciężkie zdarzenia niepożądane
(*Serious adverse events*)
- SD** Stabilizacja choroby
(*Stable disease*)
- ST** Terapia standardowa
(*Standard therapy*)

Najważniejsze informacje

Problem zdrowotny	<ul style="list-style-type: none">Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>) to najczęstszy typ chłoniaka nieziarniczego (30–40% przypadków) – w Polsce odnotowuje się około 1,4 tys. zachorowań rocznie. U około 6–7% pacjentów z DLBCL występuje kumulacja kilku aberracji genetycznych. Takie chłoniaki charakteryzują się bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym i określane są jako chłoniaki z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL; ang. <i>high-grade B-cell lymphoma</i>).
Aktualna praktyka leczenia pacjentów z DLBCL	<ul style="list-style-type: none">Podstawą i standardem postępowania jest przeprowadzenie procedury autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, która ze względu na konieczność stosowania intensywnej chemioterapii, zarezerwowana jest dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym z ECOG 0 lub 1 (tj. spełniających kryteria kwalifikacji do ASCT).U pacjentów niekwalifikujących się do tej metody w programie lekowym B.12 FM dostępne są od niedawna w 2 terapiach tj. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem oraz polatuzumab wedotyny skojarzony z bendamustyną i rytuksymabem.
Niezaspokojone potrzeby pacjentów z opornym lub szybko nawracającym DLBCL po wcześniejszym stosowaniu jednej linii leczenia	<ul style="list-style-type: none">Szczególnie niekorzystnym rokowaniem charakteryzują się pacjenci z opornością lub tzw. szybkim nawrotem DLBCL po 1. linii leczenia. Szybki nawrót jest zdefiniowany jako występujący w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia 1. linii. Mediana przeżycia u takich pacjentów nie przekracza 2 lat.Pacjenci z szybkim nawrotem nie mają obecnie dostępu do terapii odpowiadającej na jej potrzeby. Dla tej grupy pacjentów, podobnie jak dla ogółu chorych w 2 linii DLBCL, preferowaną opcją leczenia dotychczas była chemioterapia, a następnie ASCT, przy czym nawet po jej zastosowaniu rokowanie jest nadal niekorzystne – z medianą OS i PFS wynoszącą odpowiednio 31 i 7 miesięcy.
Terapia AXI-CEL odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL	<ul style="list-style-type: none">Terapia AXI-CEL została zarejestrowana przez EMA i FDA w 2018 roku. Początkowe wskazanie rejestracyjne terapii AXI-CEL obejmowało pacjentów z DLBCL, którzy stosowali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia. W maju 2022 terapia AXI-CEL została objęta refundacją w Polsce w przytoczonym wyżej wskazaniu.Odpowiednio w kwietniu i wrześniu 2022 roku FDA i EMA poszerzyły wskazanie AXI-CEL o pacjentów leczonych w 2. linii, a dokładniej u osób z pierwotnie oporną chorobą lub u pacjentów z nawrotem choroby występującym w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia 1. linii. Wskazanie to nie jest obecnie objęte finansowaniem w Polsce.Skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL stosowanej w 2. linii leczenia DLBCL potwierdziły wyniki randomizowanego badania ZUMA 7 przeprowadzonego w populacji pacjentów kwalifikujących się do ASCTOgólną odpowiedź na leczenie uzyskiwano u 83% pacjentów leczonych AXI-CEL i u 45% pacjentów leczonych terapią standardową (ASCT). W grupie otrzymującej AXI-CEL w porównaniu ze standardową terapią uzyskano również istotne statystycznie, około 50-procentowe wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu oraz również istotne statystycznie, 27-procentowe, wydłużenie przeżycia całkowitego.Badanie ZUMA-7 wykazało akceptowalny, charakterystyczny dla terapii CAR-T, profil bezpieczeństwa terapii AXI CEL.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aksykabtagenu cyloleucelu (Yescarta®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*), u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*).

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego opracowanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).

W ramach wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej dotyczący interwencji AXI-CEL.

■ Wyniki przeszukania

W wyniku przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań dla interwencji zidentyfikowano:

- jedno badanie randomizowane III fazy o akronimie ZUMA-7 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL z terapią standardową (ST; ang. *standard therapy*) w populacji pacjentów kwalifikujących się do ASCT,
- dwa przeglądy systematyczne oceniające skuteczność terapii AXI-CEL w populacji pacjentów kwalifikujących się do ASCT.

■ Charakterystyka badań klinicznych

Badanie ZUMA-7

Badanie ZUMA-7 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem DLBCL, którzy kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT i u których zastosowano jedną wcześniejszą linię leczenia. Kryterium kwalifikacji stanowiła obecność pierwotnie opornej choroby lub szybki nawrót po leczeniu 1. linii (≤ 12 miesięcy), a także stan sprawności według ECOG wynoszący 0 lub 1. Do badania ZUMA-7 zrandomizowano 359 pacjentów, w tym 180 do grupy AXI-CEL oraz 179 do grupy otrzymującej ST. W ramach ST pacjenci otrzymywali jeden z 4 wybranych wg decyzji lekarza schemat klasycznej chemoimmunoterapii (R-GDP, R-ICE, R-ESCHAP, R-DHAP), a następnie ASCT.

Spśród pacjentów zrandomizowanych do grupy AXI-CEL, leukaferezie zostało poddanych 178 chorych, a leczenie otrzymało ostatecznie 170 pacjentów (96%). W grupie osób zrandomizowanych do ST u 62 osób (35%) przeprowadzono procedurę ASCT. Pacjenci z grupy ST, u których nie uzyskano co najmniej częściowej remisji choroby, a w konsekwencji nie przeprowadzono ASCT, mogli otrzymać kolejną terapię – u 57% takich pacjentów zastosowano CAR-T, u 44% była to terapia AXI-CEL.

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Mediana wieku wynosiła odpowiednio 58 i 60 lat. U o 61% pacjentów z grupy AXI CEL i 65% z grupy ST zdiagnozowano DLBCL. HGBL zdiagnozowano u odpowiednio 24% i 15% pacjentów. U pozostałych uczestników badania zdiagnozowano DLBCL wywodzący się z chłoniaka grudkowego tj. stransformowany do DLBCL chłoniak grudkowy (TFL, 11% vs 15%) i DLBCL z licznymi komórkami T i/lub histiocyty (3% vs 3%). W grupie AXI CEL brali także udział pojedynczy pacjenci, u których występował pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego DLBCL lub DLBCL z pozytywnym wynikiem wirusa Epstein Barr. U ponad połowy chorych stopień sprawności wg ECOG wynosił 0 (53% vs 56%). Większość pacjentów z obu grup miało pierwotnie oporną chorobę (74% vs 73%), u pozostałych wystąpił nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy po 1. linii leczenia.

■ Wyniki analizy skuteczności

Analiza uwzględniająca dane z najdłuższej, ponad 47-miesięcznej mediany okresu obserwacji badania ZUMA-7 wykazała, że leczenie AXI-CEL w porównaniu z ST wiąże się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,73 [0,54; 0,98]),
- wydłużeniem czasu wolnego od zdarzeń ocenianego przez badacza, które zdefiniowano jako wystąpienie progresji choroby, wprowadzenie kolejnej linii leczenia, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub najlepszej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby w 150. dniu po randomizacji (HR = 0,42 [0,33; 0,55], oraz w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,40 [0,31; 0,51]),
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,51 [0,38; 0,67]),
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,85 [1,55; 2,21], NNT = 3 [3; 4]), całkowitej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,79 [1,42; 2,27]; NNT = 4 [3; 6]) i częściowej odpowiedzi na leczenia (RR = 1,99 [1,21; 3,26], NNT = 10 [6; 30]).

Uzyskiwane odpowiedzi na leczenie AXI-CEL miały charakter długotrwały – mediana czasu trwania odpowiedzi na terapię wynosiła 41,7 mies. w porównaniu z jedynie 7,8 mies. odnotowanym w grupie kontrolnej.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Stosowanie terapii AXI-CEL w porównaniu z ST wiązało się ze znamiennej statystycznie redukcją ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem o nasileniu ≥3 (RR = 0,84 [0,74; 0,97], NNT = 9 [5; 39]). W odniesieniu do poszczególnych AE leczenie AXI-CEL w porównaniu z ST wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- niedokrwistości (RR = 0,77 [0,62; 0,97]; NNT = 9 [5; 55]),
- trombocytopenii, w tym także o nasileniu ≥3. stopnia (odpowiednio RR = 0,49 [0,38; 0,64]; NNT = 4 [3; 5] i RR = 0,26 [0,18; 0,38]; NNT = 3 [2; 4]),
- nudności (RR = 0,59 [0,48; 0,72]; NNT = 4 [3; 6]),
- zaparc (RR = 0,58 [0,40; 0,84]; NNT = 7 [5; 20]),
- wymiotów (RR = 0,59 [0,41; 0,86]; NNT = 7 [5; 20]),

- hipomagnezemia (RR = 0,58 [0,35; 0,97]; NNT = 12 [7; 143])
- gorączki neutropenicznej, w tym także o nasileniu ≥ 3 . stopnia (odpowiednio RR = 0,13 [0,06; 0,29], NNT = 5 [4; 7] i RR = 0,13 [0,06; 0,29] i NNT = 5 [4; 7]).

Terapia AXI-CEL w porównaniu do terapii ST wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE; ang. *adverse events*) stopnia ≥ 3 . (RR = 1,09 [1,01; 1,19]; NNH = 12 [6; 128], zdarzeń neurologicznych niezależnie od stopnia nasilenia (RR = 3,05 [2,20; 4,25]; NNH = 2 [2; 3]) i stopnia ≥ 3 . (RR = 35,58 [4,93; 256,52]; NNH = 4 [3; 6]), zakażeń niezależnie od stopnia nasilenia (RR = 1,36 [1,01; 1,81; NNH = 9 [4; 149]). W odniesieniu do poszczególnych AE o nasileniu ≥ 3 . stopnia zastosowanie terapii AXI CEL wiązało się ze znamienne wyższym w porównaniu z ST ryzykiem wystąpienia: gorączki (RR = 14,82 [1,98; 110,96]; NNH = 12 [7; 26]), neutropenii (RR = 1,69 [1,37; 2,08]; NNH = 3 [2; 5]), niedociśnienia (RR = 3,76 [1,44; 9,83] i NNH = 12 [7; 35]), stanu splątania (RR = 18,78 [1,10; 320,07]; NNH = 18 [11; 56]) i afazji (RR = 24,71 [1,47; 413,97]; NNH = 14 [9; 32]). Interpretując uzyskane wyniki należy brać pod uwagę, że około dwukrotnie wyższa liczba pacjentów w grupie otrzymującej AXI-CEL w porównaniu z ST uzyskała długotrwałą, utrzymującą się odpowiedź na leczenie, stąd grupa badana była dłużej obserwowana pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych niż grupa kontrolna.

Charakterystyczne dla terapii CAR-T, jaką jest AXI-CEL przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS; ang. *Cytokine release syndrome*) wystąpiły u 92% pacjentów, przy czym miały w większości łagodne nasilenie, jedynie u 6% chorych wystąpił CRS w stopniu nasilenia ≥ 3 .

■ Jakość życia pacjentów

Jakość życia była oceniana w badaniu ZUMA-7 kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 i EQ 5D 5L VAS. Istotną statystycznie przewagę AXI CEL nad ST obserwowano w 100. dniu od otrzymania terapii w odniesieniu do większości analizowanych domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Statystycznie i klinicznie istotna przewaga AXI CEL nad ST w zakresie globalnej oceny jakości życia i funkcjonowania w rolach życiowych utrzymywała się także w 150. dniu od randomizacji, a w przypadku duszności, nasilenia zmęczenia i domeny funkcjonowania społecznego także w 9. miesiącu od randomizacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie ani klinicznie różnic pomiędzy AXI CEL i ST w odniesieniu do mierzonej względem wartości początkowej średniej zmiany globalnej jakości życia i poszczególnych jej domen w 15. miesiącu od randomizacji. Potencjalny wpływ na takie wyniki obserwacji w 15. miesiącu mogły jednak mieć zastosowane terapie kolejnych linii.

Analiza Q-TWIST (ang. *Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*) umożliwiająca oszacowanie długości przeżycia bez objawów choroby i toksyczności z poprawką na jego jakość wykazała, że zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z ST związana jest z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem Q-TWIST o 3,7 mies. Względny zysk Q-TWiST u pacjentów stosujących AXI-CEL oszacowano na 21,9%, co stanowi zysk określany jako „wyraźnie istotny klinicznie”.

■ Wnioski końcowe

W wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją wykazano przewagę AXI-CEL nad aktualnym standardem postępowania obejmującym wysokodawkową chemioterapię, a następnie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w analizowanej populacji docelowej. Leczenie z wykorzystaniem AXI-CEL w porównaniu z ST pozwala uzyskać znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia wolnego od zdarzeń, a także istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania

odpowiedzi na leczenie, które mają długotrwały charakter. Jednocześnie jest to terapia o dobrze poznanym, typowym dla CAR-T profilu bezpieczeństwa. Terapia AXI-CEL stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną populacji pacjentów z opornym lub szybko nawracającym DLBCL, u których zastosowano dotychczas jedną linię leczenia.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aksykabtagenu cyloleucelu (Yescarta®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL): <ul style="list-style-type: none">• u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,• oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT)• i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego
Interwencja	• Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Yescarta [4].
Komparator	• Terapia standardowa (ST, ang. <i>standard therapy</i>) ^a .

Obszar	Opis
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none">• Przeżycie całkowite.• progresja choroby,• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,• bezpieczeństwo terapii,• jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none">• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),• przeglądy systematyczne.

a) ST stanowi zbiór zalecanych i refundowanych w Polsce w populacji docelowej schematów chemoimmunoterapeutycznych oraz przeprowadzenie ASCT. Jest to postępowanie, które stanowi aktualną praktykę terapeutyczną w Polsce. Zgodnie z APD (Rozdz. 7.3) [3], lista tych terapii obejmuje następujące schematy chemoimmunoterapii: R-DSHAP, R-ICE, R-ESHAP, R-GDP.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono jedno przeszukanie źródeł informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych dla AXI-CEL umożliwiających porównanie interwencji z komparatorem, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla AXI-CEL

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL): <ul style="list-style-type: none">• u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,• oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT).	<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci leczeni w 1. linii terapii.• Pacjenci leczeni w 3. i kolejnych liniach terapii.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none">• Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Yescarta [4].	<ul style="list-style-type: none">• X

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia standardowa (ST, ang. <i>standard therapy</i>)^a • dowolny komparator lub brak komparatora w badaniach efektywności rzeczywistej. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite. • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • X

a) ST zbiór najczęściej stosowanych i refundowanych w Polsce w populacji docelowej schematów immunoterapeutycznych, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z APD (Rozdz. 7.3) [3], lista tych terapii obejmuje następujące schematy immunochemioterapii: R-DSHAP, R-ICE, R-ESHAP, R-GDP.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W ramach przeszukania przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania dla interwencji została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania

(poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■).

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Korzystano z :

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych m.in.:
 - ASCO (American Society of Clinical Oncology),
 - ESMO (The European Society for Medical Oncology),
 - ASH (The American Society of Hematology),
 - EHA (The European Hematology Association),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Gilead Sciences, Kite Pharma EU B.V.),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 17 kwietnia 2023 roku. Aktualizację przeszukania przeprowadzono 14 września 2023 roku i 23 października 2023 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego,

niezależnego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [6]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników (Aneks F.1).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stan sprawności, typ DLBCL),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [7, 8] (Aneks F.2).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

W analizie klinicznej ekstrahowano dane z publikacji głównych¹ do badań i dla tych danych przedstawionych w tabelach z wynikami nie podawano źródła. W przypadkach gdy ekstrahowano również dane z pozostałych publikacji do badań oraz raportów, dla takich danych przedstawionych w tabelach z wynikami każdorazowo podawano źródło w przypisach. W pierwszej kolejności ekstrahowano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

2.5. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (█). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (█).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

¹ Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i rejestrów badań klinicznych a także jego aktualizacji odnaleziono łącznie 2975 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2325 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 175 pozycji bibliograficznych. Dodatkowo w innych źródłach wiedzy zidentyfikowano 1720 pozycji bibliograficznych, spośród których do dalszej analizy włączono 5 publikacji.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły:

- badanie randomizowane o akronimie ZUMA-7 opisane w 26 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL z terapią standardową obejmującą chemoimmunoterapię, a następnie przeprowadzenie ASCT, stosowane w 2. linii leczenia DLBCL u osób kwalifikujących się do ASCT;
- dwa przeglądy systematyczne dotyczące porównania terapii CAR-T (w tym odrębnie przedstawionych wyników dla AXI-CEL) z terapią standardową opisane w dwóch publikacjach (Tabela 3, Rysunek 1).

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej (RWE, ang. *real-world evidence*) dla AXI-CEL stosowanego w drugiej linii leczenia DLBCL.

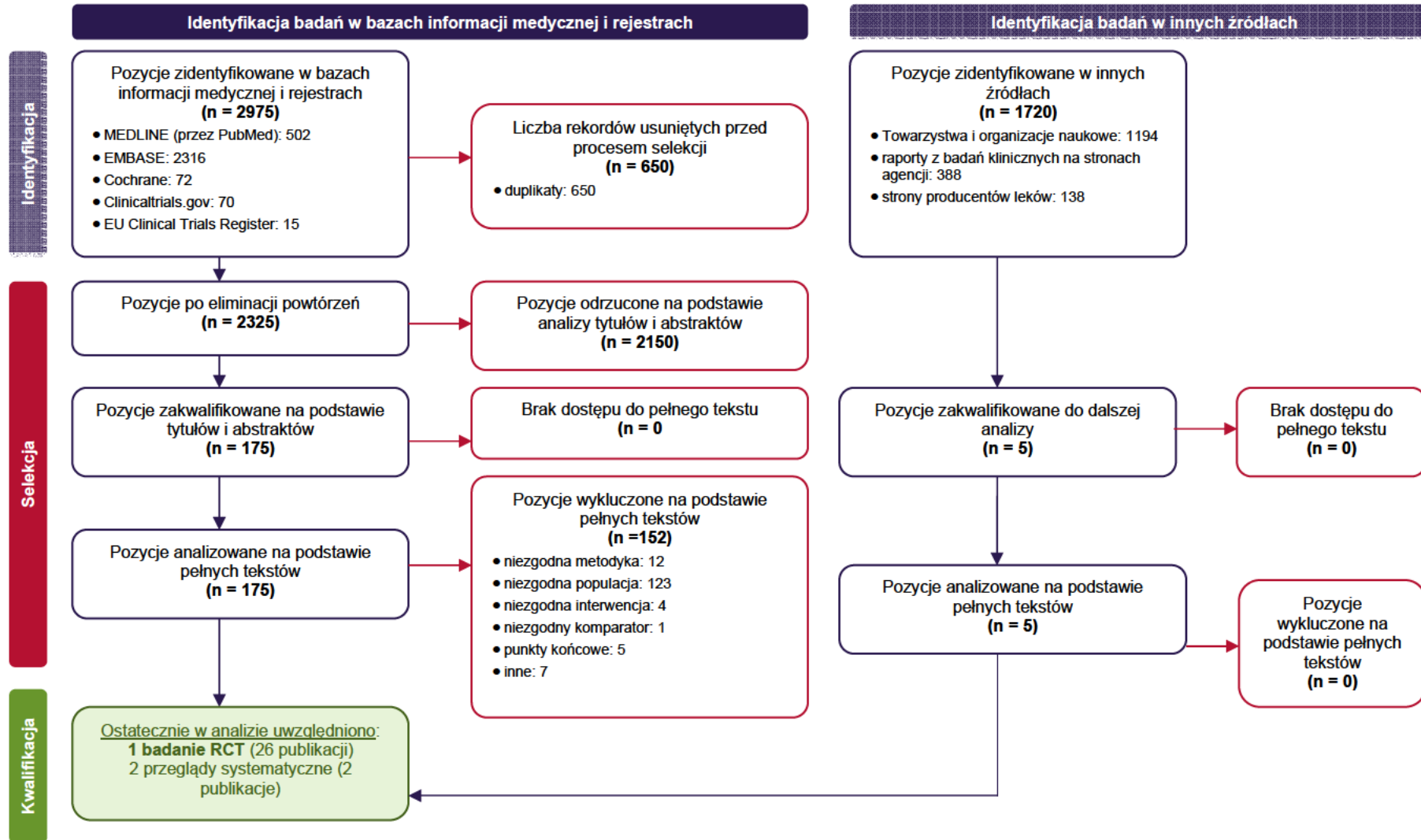
Tabela 3.
Publikacje do włączonych w ramach analizy klinicznej

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Locke 2022a*	Publikacja pełnotekstowa	[9]
2.	Chaganthi 2022	Abstrakt konferencyjny	[10]
3.	Chaganthi 2023	Abstrakt konferencyjny	[11]
4.	Cwynarski 2022	Abstrakt konferencyjny	[12]
5.	Dreger 2022	Abstrakt konferencyjny	[13]
6.	Elsawy 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[14]
7.	Elsawy 2022b	Abstrakt konferencyjny	[15]
8.	Elsawy 2021	Abstrakt konferencyjny	[16]
9.	Kersten 2023	Publikacja pełnotekstowa	[17]
10.	Kersten 2022	Abstrakt konferencyjny	[18]
11.	Locke 2022b	Abstrakt konferencyjny	[19]
12.	Locke 2022c	Abstrakt konferencyjny	[20]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
13.	Locke 2022d	Abstrakt konferencyjny	[21]
14.	Locke 2021	Abstrakt konferencyjny	[22]
15.	Oluwole 2018	Abstrakt konferencyjny	[23]
16.	Schmitz 2018	Abstrakt konferencyjny	[24]
17.	Schmitz 2019	Abstrakt konferencyjny	[25]
18.	Sureda 2022	Abstrakt konferencyjny	[26]
19.	Westin 2023a	Publikacja pełnotekstowa	[27]
20.	Westin 2023b	Publikacja pełnotekstowa	[28]
21.	Westin 2022	Abstrakt konferencyjny	[29]
22.	NCT03391466	Raport z clinicaltrials.gov	[30]
23.	EUCTR-2017-002261-22	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[31]
24.	Raport EMA dotyczący oceny AXI-CEL		[32]
25.	Raport FDA dotyczący oceny AXI-CEL		[33]
26.	Raport NICE dotyczący oceny AXI-CEL		[34]
Przegląd systematyczny Gong 2023			
27.	Gong 2023	Publikacja pełnotekstowa	[35]
28.	Kim 2023	Publikacja pełnotekstowa	[36]

*Publikacja główna

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych dla AXI-CEL odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



4. Charakterystyka badania klinicznego ZUMA-7

Badanie ZUMA-7 zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL z terapią standardową (ST; ang. *standard of care*) w leczeniu dorosłych pacjentów z DLBCL z opornością lub szybkim nawrotem choroby występującym w ciągu ≤ 12 miesięcy po terapii 1. linii.

W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na odpowiedzi uzyskiwane na terapię 1. linii (pierwotna oporność vs nawrót ≤ 6 miesięcy po terapii 1. linii vs nawrót > 6 oraz ≤ 12 miesięcy po terapii 1. linii) oraz ze względu na wynik według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPI; ang. *International Prognostic Index*) skorygowanego względem wieku w drugiej linii leczenia (0–1 vs 2–3).

Do badania ZUMA-7 kwalifikowano pacjentów, których stan pozwalał na zaplanowanie i przeprowadzenie ASCT w przypadku wystąpienia odpowiedzi na 2. linię leczenia. Kryteria kwalifikacji spełniło 359 pacjentów, z których 180 pacjentów zrandomizowano do AXI-CEL² i 179 do grupy ST obejmującej chemoimmunoterapię i ASCT.

AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 2×10^6 limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała po zastosowaniu kondycjonowania przed leczeniem w postaci chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej infuzję cyklofosfamidu w dawce $500 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$ oraz fludarabiny w dawce $30 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$ w 5., 4., i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL.

W grupie zrandomizowanej do AXI-CEL leukaferaza została przeprowadzona u 178 pacjentów, ostatecznie AXI-CEL otrzymało 170 pacjentów (96%). U 36% pacjentów zrandomizowanych do grupy AXI-CEL zastosowano terapię pomostową w postaci glikokortykosteroidów. Protokół badania ZUMA-7 dopuszczał ponowne podanie AXI-CEL (tzw. *retreatment*) u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię po czym wystąpiła u nich progresja. Terapię AXI-CEL otrzymało ponownie 9 (5%) pacjentów.

Komparator ST stanowiły zdefiniowane poniżej schematy chemoimmunoterapii poprzedzające procedurę ASCT:

- R-ICE (50% pacjentów): rytuksymab w dawce 375 mg/mm^2 przed chemioterapią, ifosfamid 5 g/m^2 podanie 24-godzinne w 2. dniu z mesną, karboplatyna w 2. dniu w maksymalnej dawce 800 mg , etopozyd w dawce $100 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$ w dniach 1–3.,

² ASCT nie było elementem procesu leczenia w grupie badanej.

- R-GDP (25% pacjentów): rytuksymab w dawce 375 mg/mm², gemcytabina w dawce 1g/m² w 1. i 8. dniu, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1–4., cisplatyna w dawce 75 mg/m² w dniu 1. (lub karboplatyna),
- R-DHAP (22% pacjentów): rytuksymab w dawce 375 mg/mm² przed chemioterapią, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1–4., cytarabina w dawce 2 g/m² co 12 godzin dla 2 dawek w 2. dniu, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/mm² podanie 24-godzinne w 1. dniu (lub oksaliplatyna 100 mg/m²),
- R-ESHAP (3% pacjentów): rytuksymab w dawce 375 mg/mm², etopozyd w dawce 40 mg/m²/dzień iv. w dniach 1–4, metyloprednizolon w dawce 500 mg/dzień iv w dniach 1–4 lub 5., cisplatyna w dawce 25 mg/m²/dzień w podaniu ciągłym w dniach 1–4, cytarabina w dawce 2 g/m² w dniu 5.).

Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali maksymalnie 2 lub 3 cykle chemoimmunoterapii. Spośród wszystkich zrandomizowanych do grupy ST pacjentów u 62 z nich (35%) przeprowadzono procedurę ASCT. Należy zaznaczyć, że do procedury ASCT kwalifikowali się pacjenci, u których wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź na ST. Pacjenci z grupy ST, którzy nie odpowiedzieli na leczenie mogli otrzymać kolejną terapię (72% chorych, Rysunek 2). Według danych dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,2 mies. 57% pacjentów z grupy ST, otrzymało w kolejnej linii leczenia typu CAR-T (poza protokołem badania). Z uwagi na możliwość stosowania kolejnych linii leczenia oraz wysoki odsetek pacjentów, u których zastosowano CAR-T, w tym także w przypadku niemożności wykonania ASCT, sposób postępowania z pacjentem w badaniu ZUMA-7 dobrze odzwierciedla praktykę kliniczną.

Mediana wieku pacjentów była zbliżona w obu grupach i wynosiła 58 i 60 lat odpowiednio w grupie AXI-CEL i ST. Przewagę w obu grupach stanowili pacjenci rasy białej (odpowiednio 81% i 85%). Wśród uczestników badania przeważali mężczyźni – stanowili odpowiednio 61% i 71% w grupie AXI-CEL i ST. U 61% pacjentów z grupy AXI-CEL i 65% z grupy ST zdiagnozowano DLBCL. Z kolei różne podtypy DLBCL zostały zdiagnozowane odpowiednio w grupach badanej i kontrolnej u 24% i 15% pacjentów (HGBL), 11% i 15% pacjentów (TFL) oraz 3% chorych (DLBCL z licznymi komórkami T i/lub histiocytami). W grupie AXI-CEL byli także pojedynczy pacjenci, u których występował pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego lub DLBCL z pozytywnym wynikiem wirusa Epstein Barr.

Do badania włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–1, przy czym u ponad połowy stopień sprawności wynosił 0 (53% vs 56%). Większość pacjentów z obu grup charakteryzowała choroba pierwotnie oporna na 1. linię leczenia (74% vs 73%), u odpowiednio 26% i 27% z obu grup wystąpił natomiast nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy po 1. linii leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ZUMA-7 było przeżycie wolne od zdarzeń (EFS; ang. *event-free survival*) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję. EFS było zdefiniowane przez autorów badania ZUMA-7 jako czas od randomizacji do wystąpienia: progresji choroby wg klasyfikacja Lugano, rozpoczęcia nowej terapii dla chłoniaka, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub wystąpienia maksymalnej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby w 150. dniu po randomizacji.

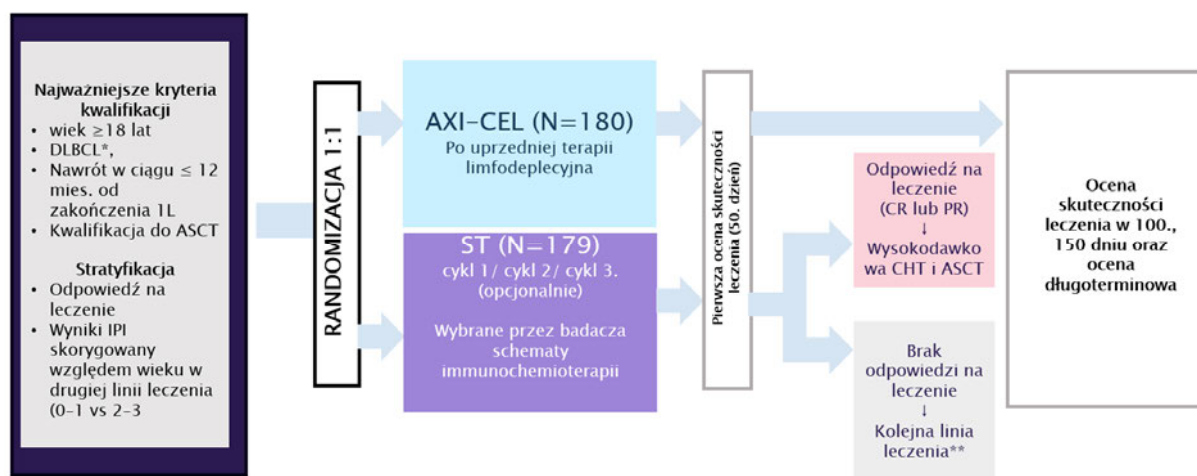
Celem badania było określenie czy AXI-CEL ma przewagę nad ST względem ST (badanie typu *superiority*). Drugorzędowymi punktami końcowymi była odpowiedź na leczenie (ORR; ang. *overall response rate*), przeżycie całkowite pacjentów (OS; ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ang. *progression free survival*). Ponadto oceniano bezpieczeństwo oraz jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (analiza mITT/"*safety analysis set*").

Badanie ZUMA-7 nie zostało zakończone, obserwacja w jego ramach jest w toku. Do chwili zamknięcia niniejszej analizy najdłuższa mediana okresu obserwacji badania wyniosła blisko 4 lata (47,2 miesiąca).

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane w badaniu ZUMA-7 oceniono jako „niskie” we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Gilead Sciences. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Rysunek 2.
Schemat badania ZUMA-7 (opracowanie własne)



Grupa badana obejmuje podanie AXI-CEL. Grupa kontrolna ST obejmuje chemoimmunoterapię a następnie ASCT.

*DLBCL, jak również HGBL, DLBCL wywodzący się z chłoniaka grudkowego i i. rozpoznania opisane szczegółowo w Aneksie (A.2).

** W tym terapia CAR-T.

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Przeżycie całkowite

Dane dla najdłuższej, ponad 47-miesięcznej mediany okresu obserwacji badania ZUMA-7 potwierdziły bardzo wysoką skuteczność AXI-CEL odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów. Uzyskana wartość HR wskazuje, że stosowanie AXI-CEL w porównaniu z ST przyczyniło się do istotnej statystycznie 27-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia zgonu (Tabela 4, Wykres 1, Tabela 5). Potwierdzeniem wysokiej skuteczności schematu AXI-CEL są także wyniki z cenzorowaniem rozpoczęcia kolejnej linii leczenia – w analizie, która znosi wpływ kolejnej linii leczenia wykazano, że AXI-CEL przyczynia się do znamiennej statystycznie 42-procentowej redukcji ryzyka zgonu w porównaniu z ST (Wykres 2).

Tabela 4.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		ST		AXI-CEL vs ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Wynik bez cenzorowania pacjentów						
47,2 mies.^a	180	NR [28,6; NE]	179	31,1 mies. [17,1; NE]	0,73 [0,54; 0,98]	0,03
24,9 mies.	180	NR [28,3; NE]	179	35,1 mies. [18,5; NE]	0,73 [0,53; 1,01]	0,054
Wynik z cenzorowaniem pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia w grupie ST						
24,9 mies.	180	NR [28,3; NE]	179	NR [12,3 NE]	0,58 [0,423; 0,81]	0,054

*Wartość p raportowana przez autorów publikacji.

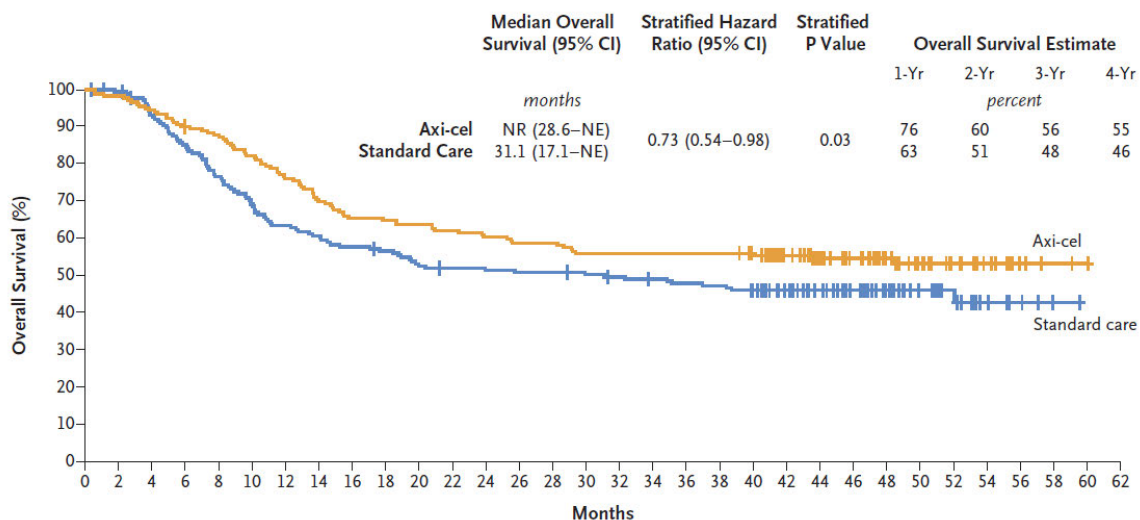
a) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a.

Tabela 5.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

Czas od randomizacji	AXI-CEL		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	180	76% [69,1; 81,6]	179	63% [55,8; 70,1]
24 mies.	180	60% [52,8; 67,1]	179	51% [43,7; 58,5]
36 mies.	180	56% [48,3; 62,8]	179	48% [40,2; 55]
48 mies.	180	55% [47,0; 61,6]	179	46% [38,4; 53,2]

a) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a. Mediana okresu obserwacji 47,2 mies.

Wykres 1.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

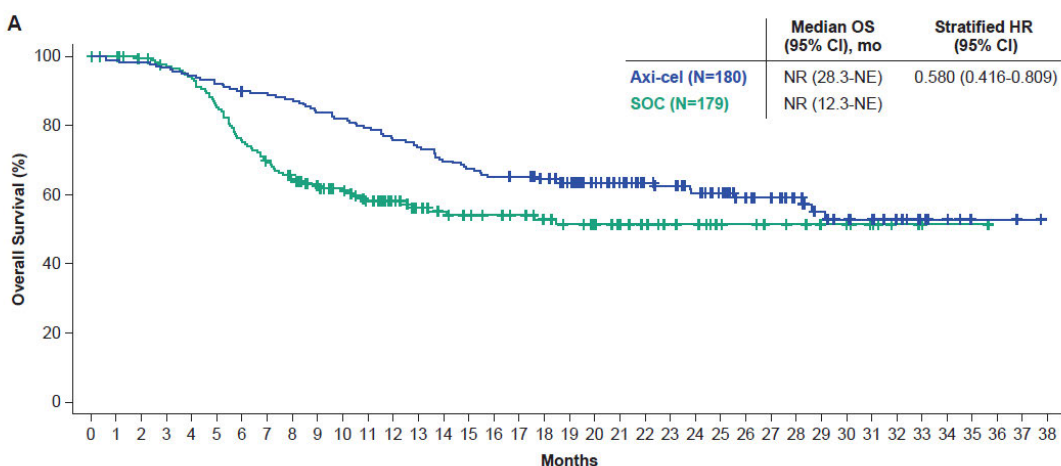


No. at Risk

Axi-cel	180	177	170	161	157	147	136	125	117	116	114	111	108	105	105	100	100	100	100	100	100	96	80	67	54	41	29	20	14	4	2	1	0
Standard care	179	176	163	149	134	121	111	106	101	98	91	89	88	87	87	85	83	81	79	78	73	63	51	41	31	19	14	7	4	1	0	0	

Źródło grafiki: Westin 2023a. Mediana okresu obserwacji 47,2 mies.

Wykres 2.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – analiza uwzględniająca cenzorowanie pacjentów z ramienia ST, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia



No. at Risk

Axi-cel	180	178	177	174	170	166	161	159	157	150	147	142	136	132	125	121	117	116	111	102	91	83	71	68	60	53	44	39	32	25	21	18	14	7	5	2	2	1	0
SOC	179	177	171	166	160	145	129	117	106	94	85	76	65	56	52	49	47	45	40	37	35	31	28	23	21	17	15	13	11	9	9	6	3	2	1	1	0		

5.2. Przeżycie wolne od zdarzeń

Terapia AXI-CEL w porównaniu z ST przyczyniała się do istotnego statystycznie 58-procentowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzenia takiego jak progresja choroby, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub wystąpienie maksymalnej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby w 150. dniu po randomizacji. Mediana EFS w grupie AXI-CEL była ponad

czterokrotnie dłuższa niż w przypadku stosowania ST (10,8 mies. vs 2,3 mies.; Tabela 6, Wykres 30). W 24. miesiącu od randomizacji estymowane odsetki pacjentów z EFS w ocenie badacza były ponad 2-krotnie wyższe w grupie AXI-CEL w porównaniu z grupą ST wynosząc odpowiednio 39% i 17% (Tabela 7).

Tabela 6.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

Ocena	Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		ST		AXI-CEL vs ST	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Badacza	47,2 mies. ^a	180	10,8 mies. [5,0; 25,5]	179	2,3 mies. [1,7; 3,1]	0,42 [0,33; 0,55]	bd
Niezależnej komisji	24,9 mies.	180	8,3 mies. [4,5; 15,8]	179	2,0 mies. [1,6; 2,8]	0,40 [0,31; 0,51]	<0,001

a) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a.

Tabela 7.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia (EFS) w badaniu w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

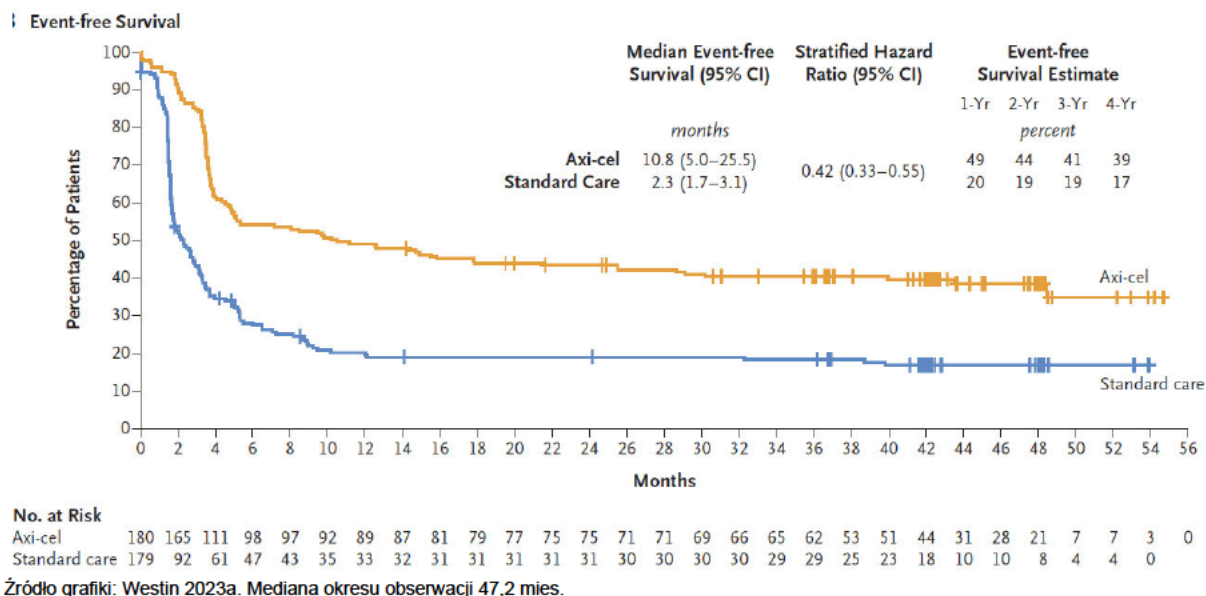
Czas od randomizacji	AXI-CEL		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Ocena zaślepionej komisji^a				
12 mies.	180	47% [39,8; 54,3]	179	18% [12,3; 23,6]
24 mies.	180	41% [33,2; 47,7]	179	16% [11,1; 22,2]
27 mies.	180	41% [33,2; 47,7]	179	16% [11,1; 22,2]
Ocena badacza^b				
12 mies.	180	49% [bd; bd]	179	20% [bd; bd]
24 mies.	180	44% [bd; bd]	179	19% [bd; bd]
36 mies.	180	41% [bd; bd]	179	19% [bd; bd]
48 mies.	180	39% [bd; bd]	179	17% [bd; bd]

a) Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

b) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a. Mediana okresu obserwacji 47,2 mies.

Wykres 3.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – ocena badacza



5.3. Przeżycie wolne od progresji choroby

Stosowanie AXI CEL w porównaniu z ST wiązało się z istotną statystycznie, 49-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie badacza. Oceniana przez badacza mediana PFS w grupie AXI CEL była prawie 4-krotnie dłuższa niż w ramieniu kontrolnym. W 4. roku po randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji w ocenie niezależnej komisji wynosił 42% w grupie AXI-CEL oraz 24% w grupie kontrolnej (Tabela 11, Tabela 12, Wykres 2).

Tabela 8.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – ocena badacza

Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		ST		AXI-CEL vs ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
47,2 mies. ^a	180	14,7 mies. [5,4; 43,5]	179	3,7 mies. [2,9; 5,3]	0,51 [0,38; 0,67]	bd
24,9 mies.	180	14,7 mies. [5,4; NE]	179	3,7 mies. [2,9; 5,3]	0,49 [0,37; 0,65]	bd

a) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a.

Tabela 9.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w badaniu w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

Czas od randomizacji	AXI-CEL		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Ocena zaślepionej komisji^a				
12 mies.	180	47% [39,8; 54,3]	179	18% [12,3; 23,6]
24 mies.	180	41% [33,2; 47,7]	179	16% [11,1; 22,2]

Czas od randomizacji	AXI-CEL		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
27 mies.	180	41% [33,2; 47,7]	179	16% [11,1; 22,2]
Ocena badacza^b				
12 mies.	180	52% [bd; bd]	179	28% [bd; bd]
24 mies.	180	46% [bd; bd]	179	27% [bd; bd]
36 mies.	180	44% [bd; bd]	179	26% [bd; bd]
48 mies.	180	42% [bd; bd]	179	24% [bd; bd]

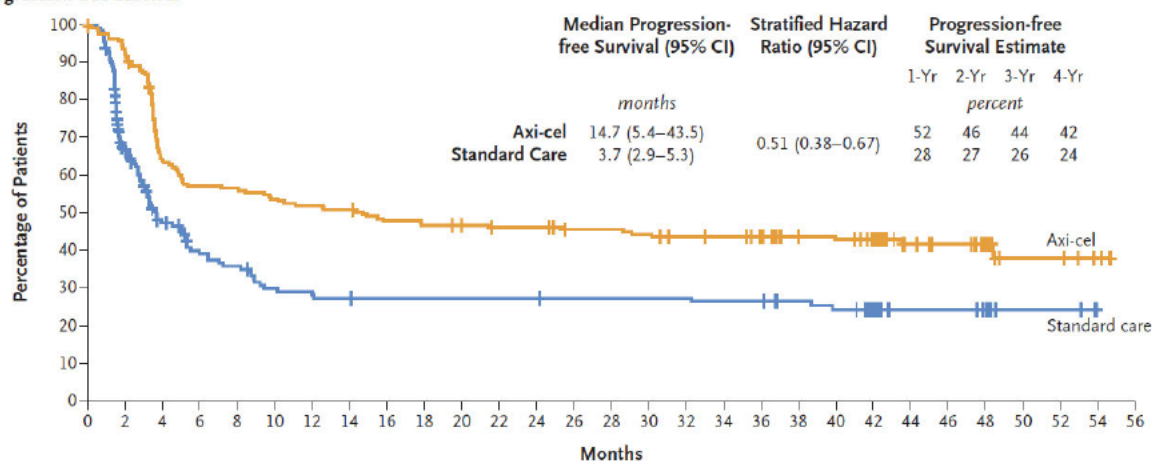
a) Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

b) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a. Mediana okresu obserwacji 47,2 mies.

Wykres 4.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – ocena badacza

A Progression-free Survival



No. at Risk

Axi-cel	180	166	112	100	99	94	91	89	83	81	79	77	77	73	73	71	68	67	63	54	52	45	32	29	22	7	7	3	0
Standard care	179	94	61	47	43	35	33	32	31	31	31	31	30	30	30	30	29	29	25	23	18	10	10	8	4	4	0	0	

Źródło grafiki: Westin 2023a. Mediana okresu obserwacji 47,2 mies.

5.4. Odpowiedź na leczenie

Na terapię AXI-CEL odpowiedziało ponad 80% chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej odpowiedź na leczenie udało się uzyskać u połowy pacjentów. Stosowanie AXI-CEL w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie ocenianej po 5-letnim okresie obserwacji było prawie dwukrotnie wyższe w grupie AXI-CEL w porównaniu z grupą stosującą ST (Tabela 10). Uzyskiwane w grupie AXI-CEL odpowiedzi na leczenie miały charakter długotrwały – mediana czasu ich trwania wynosiła ponad 3 lata (41,7 mies.) i była ponad 5-krotnie dłuższa niż w grupie ST (7,8 mies.; Tabela 11).

Tabela 10.
Odpowiedź na leczenie w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	AXI-CEL	ST	AXI-CEL vs ST	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ocena badacza^a					
47,2 mies.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	149/180 (83%)	80/179 (45)%	1,85 [1,55; 2,21]	NNT = 3 [3; 4]
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	110/180 (61%)	61/179 (34%)	1,79 [1,42; 2,27]	NNT = 4 [3; 6]
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	40/180 (22%)	20/179 (11%)	1,99 [1,21; 3,26]	NNT = 10 [6; 30]
	Stabilizacja choroby (SD) ^b	bd	bd	x	x
	Progresja choroby (PD)	bd	bd	x	x
	Niemożliwe do oceny (NE)	bd	bd	x	x
Ocena niezależnej komisji					
24,9 mies.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	150/180 (83%)	90/179 (50%)	1,66 [1,41; 1,94]	NNT = 4 [3; 5]
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	117/180 (65%)	58/179 (32%)	2,01 [1,58; 2,54]	NNT = 4 [3; 5]
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	33/180 (18%)	32/179 (18%)	1,03 [0,66; 1,59]	0,005 [-0,08; 0,08]
	Stabilizacja choroby (SD) ^b	5/180 (3%)	33/179 (18%)	0,15 [0,06; 0,38]	NNT = 7 [5; 11]
	Progresja choroby (PD)	21/180 (12%)	38/179 (21%)	0,55 [0,34; 0,90]	NNT = 11 [6; 52]
	Niemożliwe do oceny (NE)	4/180 (2%) ^c	18/179 (10%) ^d	x	x

a) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a.

b) SD oceniana jako negatywny punkt końcowy.

c) W przypadku 4 pacjentów nie przeprowadzono oceny odpowiedzi.

d) W przypadku 14 pacjentów nie przeprowadzono oceny odpowiedzi, a u 4 osób nie zdefiniowano choroby.

Tabela 11.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		ST		AXI-CEL vs ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
47,2 mies. ^a	149	41,7 mies. [13,6; NE]	80	7,8 mies. [5,0; NE]	bd	bd
24,9 mies. ^b	150	26,9 mies. [13,6; NE]	90	8,9 mies. [5,7; NE]	0,76 [0,49; 1,11]	bd

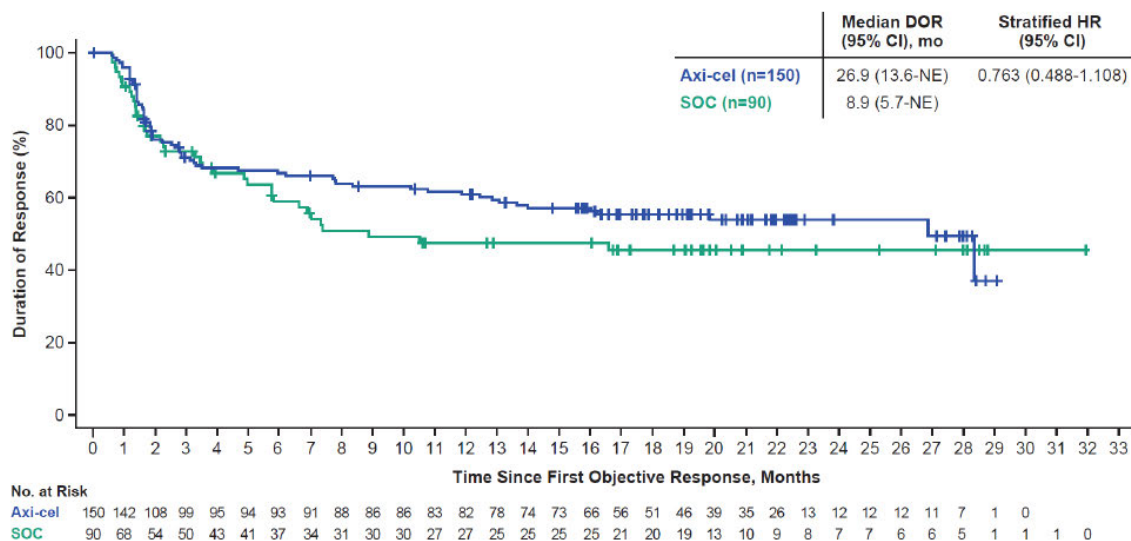
*Wartość p raportowana przez autorów publikacji.

a) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a. Ocena badacza.

b) Ocena niezależnej komisji.

Wykres 5.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT



Ocena niezależnej komisji. Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

5.5. Zdarzenia niepożądane

Leczenie AXI-CEL w porównaniu do leczenia standardowego wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych (AE; ang. *adverse events*) stopnia ≥ 3 .,
- oraz zdarzeń specyficznych dla terapii CAR-T, jakimi są:
 - zdarzenia neurologiczne (niezależnie od stopnia nasilenia i stopnia ≥ 3 .),
 - zakażenia (niezależnie od stopnia nasilenia)³.

W grupie otrzymującej terapię AXI-CEL u 92% pacjentów obserwowano typowe dla tego typu leczenia przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS; ang. *Cytokine release syndrome*), przy czym w zdecydowanej większości o łagodnym nasileniu, jedynie u 6% wystąpił CRS w stopniu nasilenia ≥ 3 . (Tabela 12).

W odniesieniu do poszczególnych AE raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia zastosowanie terapii AXI-CEL wiązało się ze znamienne wyższym w porównaniu z ST ryzykiem wystąpienia:

- gorączki (w tym także o nasileniu ≥ 3 . stopnia),
- neutropenii (w tym także o nasileniu ≥ 3 . stopnia),
- niedociśnienia (w tym także o nasileniu ≥ 3 . stopnia),
- bólu głowy,
- tachykardii zatokowej,
- stanu splątania (w tym także o nasileniu ≥ 3 . stopnia),
- afazji,

³ Dla zakażeń stopnia ≥ 3 . Nie odnotowano różnic znamienne statystycznie między AXI-CEL i ST.

- kaszlu,
- zdarzeń neurologicznych, w tym także o nasileniu ≥ 3 . stopnia (dreszczy, hipofosfatemii, zawrotów głowy).

Leczenie AXI-CEL w porównaniu z ST wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- niedokrwistości,
- trombocytopenii (w tym także o nasileniu ≥ 3 . stopnia),
- nudności,
- zaparc,
- wymiotów,
- gorączki neutropenicznej (w tym także o nasileniu ≥ 3 . stopnia)
- hipomagnezemii (Tabela 13).

Stosowanie AXI-CEL w porównaniu z ST w ramach badania ZUMA-7 wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *serious adverse events*) takich jak:

- gorączka,
- encefalopatia, w tym o nasileniu ≥ 3 . stopnia,
- niedociśnienie,
- afazja,
- stan splątania (Tabela 13).

W ramieniu AXI-CEL w porównaniu z ramieniem ST występowało znamienne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia SAE w postaci gorączki neutropenicznej, w tym o nasileniu ≥ 3 . stopnia (Tabela 14).

W grupie AXI-CEL w porównaniu z grupą ST występowało istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia wirusowego (bez zakażenia COVID-19) (Tabela 15).

Interpretując uzyskane wyniki należy brać pod uwagę, że około dwukrotnie wyższa liczba pacjentów w grupie otrzymującej AXI-CEL w porównaniu z ST uzyskała długotrwałą, utrzymującą się odpowiedź na leczenie, stąd grupa badana była dłużej obserwowana pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych niż grupa kontrolna.

Tabela 12.

Zdarzenia niepożądane (AE) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

Punkt końcowy	AXI-CEL	ST	AXI-CEL vs ST		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	
Mediana okresu obserwacji: 47,2 mies.					
AE	Niezależnie od stopnia	170/170 (100%)	168/168 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
	Stopnia ≥3.	155/170 (91%)	140/168 (83%)	1,09 [1,01; 1,19]	NNH = 12 [6; 128]
SAE	Niezależnie od stopnia	95/170 (56%)	78/168 (46%)	1,20 [0,98; 1,49]	0,09 [-0,01; 0,20]
	Stopnia ≥3.	78/170 (46%)	68/168 (40%)	1,13 [0,89; 1,45]	0,05 [-0,05; 0,16]
CRS	Niezależnie od stopnia	157/170 (92%)	bd	x	x
	Stopnia ≥3.	11/170 (6%)	bd	x	x
Zdarzenia neurologiczne	Niezależnie od stopnia	103/170 (61%)	33/168 (20%)	3,08 [2,22; 4,29]	NNH = 2 [1; 3]
	Stopnia ≥3.	36/170 (21%)	1/168 (1%)	35,58 [4,93; 256,52]	NNH = 4 [3; 6]
Zakażenia	Niezależnie od stopnia	76/170 (45%)	53/168 (32%)	1,42 [1,07; 1,87]	NNH = 7 [4; 34]
	Stopnia ≥3.	28/170 (16%)	20/168 (12%)	1,38 [0,81; 2,36]	0,05 [-0,03; 0,12]
Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.					
AE	Niezależnie od stopnia	170/170 (100%)	168/168 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
	Stopnia ≥3.	155/170 (91%)	140/168 (83%)	1,09 [1,01; 1,19]	NNH = 12 [6; 128]
TRAE ^a	Niezależnie od stopnia	163/170 (96%)	160/168 (95%)	1,01 [0,96; 1,05]	0,01 [-0,04; 0,05]
	Stopnia ≥3.	112/170 (66%)	131/168 (78%)	0,84 [0,74; 0,97]	NNT = 9 [5; 39]
SAE	Niezależnie od stopnia	85/170 (50%)	77/168 (46%)	1,09 [0,87; 1,36]	0,04 [-0,06; 0,15]
	Stopnia ≥3.	72/170 (42%)	67/168 (40%)	1,06 [0,82; 1,37]	0,02 [-0,08; 0,13]
SAE uznane za związane z leczeniem (treatment-related) ^a	Niezależnie od stopnia	63/170 (37%)	59/168 (35%)	1,06 [0,79; 1,40]	0,02 [-0,08; 0,12]
	Stopnia ≥3.	49/170 (29%)	51/168 (30%)	0,95 [0,68; 1,32]	-0,02 [-0,11; 0,08]
CRS	Niezależnie od stopnia	157/170 (92%)	bd	x	x
	Stopnia ≥3.	11/170 (6%)	bd	x	x
Zdarzenia neurologiczne	Niezależnie od stopnia	102/170 (60%)	33/168 (20%)	3,05 [2,20; 4,25]	NNH = 2 [2; 3]
	Stopnia ≥3.	36/170 (21%)	1/168 (1%)	35,58 [4,93; 256,52]	NNH = 4 [3; 6]
Zakażenia ^a	Niezależnie od stopnia	70/170 (41%)	51/168 (30%)	1,36 [1,01; 1,81]	NNH = 9 [4; 149]
	Stopnia ≥3.	24/170 (14%)	19/168 (11%)	1,25 [0,71; 2,19]	0,03 [-0,04; 0,10]
Zgony uznane za związane z leczeniem (treatment-related)		1/170 (1%)	2/168 (1%)	0,49 [0,05; 5,40]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zgony		64/170 (38%)	78/168 (46%)	0,81 [0,63; 1,04]	-0,09 [-0,19; 0,02]

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022

Tabela 13

Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia oraz ≥ 3 . stopnia raportowane w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,2 mies.

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				≥ 3 . stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
AE^a								
Gorączka	158/170 (93%)	43/168 (26%)	3,63 [2,80; 4,71]	NNH = 1 [1; 1]	15/170 (9%)	1/168 (1%)	14,82 [1,98; 110,96]	NNH = 12 [7; 26]
Neutropenia	121/170 (71%)	70/168 (42%)	1,71 [1,39; 2,09]	NNH = 3 [2; 5]	118/170 (69%)	69/168 (41%)	1,69 [1,37; 2,08]	NNH = 3 [2; 5]
Niedociśnienie	75/170 (44%)	25/168 (15%)	2,96 [1,99; 4,42]	NNH = 3 [2; 4]	19/170 (11%)	5/168 (3%)	3,76 [1,44; 9,83]	NNH = 12 [7; 35]
Niedokrwistość	71/170 (42%)	91/168 (54%)	0,77 [0,62; 0,97]	NNT = 9 [5; 55]	51/170 (30%)	65/168 (39%)	0,78 [0,58; 1,04]	-0,09 [-0,19; 0,01]
Zmęczenie	71/170 (42%)	87/168 (52%)	0,81 [0,64; 1,01]	-0,10 [-0,21; 0,01]	11/170 (6%)	4/168 (2%)	2,72 [0,88; 8,37]	0,04 [-0,003; 0,08]
Biegunka	71/170 (42%)	66/168 (39%)	1,06 [0,82; 1,38]	0,02 [-0,08; 0,13]	4/170 (2%)	7/168 (4%)	0,56 [0,17; 1,89]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Ból głowy	70/170 (41%)	43/168 (26%)	1,61 [1,17; 2,20]	NNH = 6 [3; 17]	5/170 (3%)	3/168 (2%)	1,65 [0,40; 6,78]	0,01 [-0,02; 0,04]
Nudności	69/170 (41%)	116/168 (69%)	0,59 [0,48; 0,72]	NNT = 4 [3; 6]	3/170 (2%)	9/168 (5%)	0,33 [0,09; 1,20]	-0,04 [-0,08; 0,003]
Tachykardia zatokowa	58/170 (34%)	17/168 (10%)	3,37 [2,05; 5,54]	NNH = 4 [3; 6]	3/170 (2%)	1/168 (1%)	2,96 [0,31; 28,22]	0,01 [-0,01; 0,03]
Leukopenia	55/170 (32%)	43/168 (26%)	1,26 [0,90; 1,77]	0,07 [-0,03; 0,16]	50/170 (29%)	37/168 (22%)	1,34 [0,92; 1,93]	0,07 [-0,02; 0,17]
Trombocytopenia	50/170 (29%)	101/168 (60%)	0,49 [0,38; 0,64]	NNT = 4 [3; 5]	25/170 (15%)	95/168 (57%)	0,26 [0,18; 0,38]	NNT = 3 [2; 4]
Dreszcze	47/170 (28%)	14/168 (8%)	3,32 [1,90; 5,79]	NNH = 5 [3; 8]	1/170 (1%)	0/168 (0%)	2,96 [0,12; 72,27]	0,01 [-0,01; 0,02]
Hipofosfatemia	45/170 (26%)	29/168 (17%)	1,53 [1,01; 2,32]	NNH = 10 [5; 220]	31/170 (18%)	21/168 (13%)	1,46 [0,87; 2,43]	0,06 [-0,02; 0,13]
Hipokaliemia	44/170 (26%)	49/168 (29%)	0,89 [0,63; 1,26]	-0,03 [-0,13; 0,06]	10/170 (6%)	11/168 (7%)	0,90 [0,39; 2,06]	-0,01 [-0,06; 0,04]
Drżenie	44/170 (26%)	1/168 (1%)	43,48 [6,06; 311,99]	NNH = 3 [3; 5]	2/170 (1%)	0/168 (0%)	4,94 [0,24; 102,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zmniejszony apetyt	42/170 (25%)	42/168 (25%)	0,99 [0,68; 1,43]	-0,003 [-0,01; 0,09]	7/170 (4%)	6/168 (4%)	1,15 [0,40; 3,36]	0,01 [-0,04; 0,05]
Kaszel	42/170 (25%)	18/168 (11%)	2,31 [1,39; 3,84]	NNH = 7 [4; 16]	1/170 (1%)	0/168 (0%)	2,96 [0,12; 72,27]	0,01 [-0,01; 0,02]

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				≥3. stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Stan splątania	40/170 (24%)	4/168 (2%)	9,88 [3,62; 27,01]	NNH = 4 [3; 6]	9/170 (5%)	0/168 (0%)	18,78 [1,10; 320,07]	NNH = 18 [11; 56]
Niedotlenienie	37/170 (22%)	13/168 (8%)	2,81 [1,55; 5,10]	NNH = 7 [4; 15]	16/170 (9%)	7/168 (4%)	2,26 [0,95; 5,35]	0,05 [-0,001; 0,11]
Afazja	36/170 (21%)	0/168 (0%)	72,15 [4,46; 1165,98]	NNH = 4 [3; 6]	12/170 (7%)	0/168 (0%)	24,71 [1,47; 413,97]	NNH = 14 [9; 32]
Zawroty głowy	36/170 (21%)	21/168 (13%)	1,69 [1,03; 2,78]	NNH = 11 [6; 132]	2/170 (1%)	1/168 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zaparcie	34/170 (20%)	58/168 (35%)	0,58 [0,40; 0,84]	NNT = 7 [5; 20]	0/170 (0%)	0/168 (0%)	X	X
Wymioty	33/170 (19%)	55/168 (33%)	0,59 [0,41; 0,86]	NNT = 8 [5; 25]	0/170 (0%)	1/168 (1%)	0,33 [0,01; 8,03]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Hipomagnezemia	20/170 (12%)	34/168 (20%)	0,58 [0,35; 0,97]	NNT = 12 [7; 143]	1/170 (1%)	4/168 (2%)	0,25 [0,03; 2,19]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Gorączka neutropeniczna	6/170 (4%)	46/168 (27%)	0,13 [0,06; 0,29]	NNT = 5 [4; 7]	6/170 (4%)	46/168 (27%)	0,13 [0,06; 0,29]	NNT = 5 [4; 7]
CRS^{b,c}								
Gorączka	155/157 (99%)	bd	x	x	14/157 (9%)	bd	x	x
Niedociśnienie	68/157 (43%)	bd	x	x	18/157 (11%)	bd	x	x
Tachykardia zatokowa	49/157 (31%)	bd	x	x	3/157 (2%)	bd	x	x
Dreszcze	38/157 (24%)	bd	x	x	0/157 (0%)	bd	x	x
Ból głowy	32/157 (20%)	bd	x	x	2/157 (1%)	bd	x	x
Niedotlenienie	31/157 (20%)	bd	x	X	13/157 (8%)	bd	x	X
Zdarzenia neurologiczne^d								
Drżenie	44/170 (26%)	1/168 (1%)	43,48 [6,06; 311,99]	NNH = 3 [3; 5]	2/170 (1%)	0/168 (0%)	4,94 [0,24; 102,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
Stan splątania	40/170 (24%)	4/168 (2%)	9,88 [3,62; 27,01]	NNH = 4 [3; 6]	9/170 (5%)	0/168 (0%)	18,78 [1,10; 320,07]	NNH = 18 [11; 56]
Afazja	36/170 (21%)	0/168 (0%)	72,15 [4,46; 1165,98]	NNH = 4 [3; 6]	12/170 (7%)	0/168 (0%)	24,71 [1,47; 413,97]	NNH = 14 [9; 32]
Encefalopatia	29/170 (17%)	2/168 (1%)	14,33 [3,47; 59,10]	NNH = 6 [4; 10]	20/170 (12%)	0/168 (0%)	40,52 [2,47; 664,57]	NNH = 8 [5; 14]

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				≥3. stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Parestezja	8/170 (5%)	14/168 (8%)	0,56 [0,24; 1,31]	-0,04 [-0,09; 0,02]	1/170 (1%)	0/168 (0%)	2,96 [0,12; 72,27]	0,01 [-0,01; 0,02]
Delirium	3/170 (2%)	5/168 (3%)	0,59 [0,14; 2,44]	-0,01 [-0,04; 0,02]	3/170 (2%)	1/168 (1%)	2,96 [0,31; 28,22]	0,01 [-0,01; 0,03]

a) Wyniki raportowane u ≥20% pacjentów zarówno dla populacji AXI-CEL jak i ST.

b) Wyniki raportowane u ≥15% pacjentów dla populacji AXI-CEL.

c) Konkretnie AE przeliczone zostało na całkowitą liczbę osób w których wystąpił CRS w populacji AXI-CEL, tj. 157 pacjentów.

d) Wyniki raportowane u ≥15% pacjentów dla populacji AXI-CEL i u ≥3% pacjentów dla populacji ST.

Tabela 14.

Ciężkie zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia oraz ≥3. stopnia raportowane w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,2 mies.^a

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				≥3. stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Gorączka	27/170 (16%)	8/168 (5%)	3,34 [1,56; 7,13]	NNH = 8 [5; 21]	1/170 (1%)	0/168 (0%)	2,96 [0,12; 72,27]	0,01 [-0,01; 0,02]
Encefalopatia	17/170 (10%)	1/168 (1%)	16,80 [2,26; 124,82]	NNH = 10 [7; 21]	15/170 (9%)	0/168 (0%)	30,64 [1,85; 507,93]	NNH = 11 [7; 22]
Niedociśnienie	15/170 (9%)	3/168 (2%)	4,94 [1,46; 16,76]	NNH = 14 [8; 42]	7/170 (4%)	3/168 (2%)	2,31 [0,61; 8,77]	0,02 [-0,01; 0,06]
Zapalenie płuc	11/170 (6%)	4/168 (2%)	2,72 [0,88; 8,37]	0,04 [-0,003; 0,08]	9/170 (5%)	3/168 (2%)	2,96 [0,82; 10,76]	0,04 [-0,004; 0,07]
Afazja	9/170 (5%)	0/168 (0%)	18,78 [1,10; 320,07]	NNH = 18 [11; 56]	8/170 (5%)	0/168 (0%)	16,80 [0,98; 288,78]	NNH = 21 [12; 74]
Chłoniak z komórek B	7/170 (4%)	5/168 (3%)	1,38 [0,45; 4,27]	0,01 [-0,03; 0,05]	7/170 (4%)	5/168 (3%)	1,38 [0,45; 4,27]	0,01 [-0,03; 0,05]
Gorączka neutropeniczna	6/170 (4%)	22/168 (13%)	0,27 [0,11; 0,65]	NNT = 11 [7; 27]	6/170 (4%)	22/168 (13%)	0,27 [0,11; 0,65]	NNT = 11 [7; 27]
Stan splątania	6/170 (4%)	0/168 (0%)	12,85 [0,73; 226,28]	NNH = 28 [15; 182]	4/170 (2%)	0/168 (0%)	8,89 [0,48; 163,93]	0,02 [-0,002; 0,05]
COVID-19	6/170 (4%)	1/168 (1%)	5,93 [0,72; 48,72]	0,03 [-0,001; 0,06]	3/170 (2%)	0/168 (0%)	6,92 [0,36; 132,91]	0,02 [-0,01; 0,04]
Neutropenia	6/170 (4%)	4/168 (2%)	1,48 [0,43; 5,16]	0,01 [-0,02; 0,05]	5/170 (3%)	4/168 (2%)	1,24 [0,34; 4,52]	0,01 [-0,03; 0,04]

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				≥3. stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Migotanie przedsionków	5/170 (3%)	2/168 (1%)	2,47 [0,49; 12,56]	0,02 [-0,01; 0,05]	4/170 (2%)	0/168 (0%)	8,89 [0,48; 163,93]	0,02 [-0,002; 0,05]
Senność	5/170 (3%)	0/168 (0%)	10,87 [0,61; 195,07]	NNH = 34 [17; 578]	3/170 (2%)	0/168 (0%)	6,92 [0,36; 132,91]	0,02 [-0,01; 0,04]
Drżenie	5/170 (3%)	0/168 (0%)	10,87 [0,61; 195,07]	NNH = 34 [17; 578]	1/170 (1%)	0/168 (0%)	2,96 [0,12; 72,27]	0,01 [-0,01; 0,02]
Sepsa	4/170 (2%)	4/168 (2%)	0,99 [0,25; 3,89]	-0,0003 [-0,03; 0,03]	4/170 (2%)	4/168 (2%)	0,99 [0,25; 3,89]	-0,0003 [-0,03; 0,03]
Ból głowy	4/170 (2%)	1/168 (1%)	3,95 [0,45; 35,00]	0,02 [-0,01; 0,04]	3/170 (2%)	1/168 (1%)	2,96 [0,31; 28,22]	0,01 [-0,01; 0,03]
Duszność	3/170 (2%)	1/168 (1%)	2,96 [0,31; 28,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	3/170 (2%)	1/168 (1%)	2,96 [0,31; 28,22]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ostre uszkodzenie nerek	3/170 (2%)	8/168 (5%)	0,37 [0,10; 1,37]	-0,03 [-0,07; 0,01]	2/170 (1%)	4/168 (2%)	0,49 [0,09; 2,66]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zmęczenie	3/170 (2%)	0/168 (0%)	6,92 [0,36; 132,91]	0,02 [-0,01; 0,04]	2/170 (1%)	0/168 (0%)	4,94 [0,24; 102,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
Oslabienie mięśni	3/170 (2%)	0/168 (0%)	6,92 [0,36; 132,91]	0,02 [-0,01; 0,04]	2/170 (1%)	0/168 (0%)	4,94 [0,24; 102,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ból brzucha	3/170 (2%)	2/168 (1%)	1,48 [0,25; 8,76]	0,01 [-0,02; 0,03]	2/170 (1%)	1/168 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
Niedotlenienie	3/170 (2%)	2/168 (1%)	1,48 [0,25; 8,76]	0,01 [-0,02; 0,03]	1/170 (1%)	2/168 (1%)	0,49 [0,05; 5,40]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Niedokrwistość	2/170 (1%)	3/168 (2%)	0,66 [0,11; 3,89]	-0,01 [-0,03; 0,02]	2/170 (1%)	3/168 (2%)	0,66 [0,11; 3,89]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zmniejszony apetyt	1/170 (1%)	3/168 (2%)	0,33 [0,03; 3,14]	-0,01 [-0,04; 0,01]	1/170 (1%)	3/168 (2%)	0,33 [0,03; 3,14]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Omdlenie	1/170 (1%)	3/168 (2%)	0,33 [0,03; 3,14]	-0,01 [-0,04; 0,01]	1/170 (1%)	3/168 (2%)	0,33 [0,03; 3,14]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Trombocytopenia	0/170 (0%)	6/168 (4%)	0,08 [0,004; 1,34]	NNT = 28 [16; 179]	0/170 (0%)	6/168 (4%)	0,08 [0,00; 1,34]	NNT = 28 [16; 179]
Odwodnienie	0/170 (0%)	3/168 (2%)	0,14 [0,01; 2,71]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0/170 (0%)	3/168 (2%)	0,14 [0,01; 2,71]	-0,02 [-0,04; 0,01]

a) Wyniki raportowane u ≥3 pacjentów zarówno dla populacji AXI-CEL jak i ST.

Tabela 15.

Zakażenia niezależnie od stopnia oraz ≥ 3 . stopnia raportowane w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,2 mies.

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				≥ 3 . stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zakażenia bakteryjne	18/170 (11%)	18/168 (11%)	0,99 [0,53; 1,83]	-0,001 [-0,07; 0,06]	8/170 (5%)	7/168 (4%)	1,13 [0,42; 3,04]	0,01 [-0,04; 0,05]
Zakażenia oportunistyczne	8/170 (5%)	2/168 (1%)	3,95 [0,85; 18,34]	0,04 [-0,001; 0,07]	2/170 (1%)	2/168 (1%)	0,99 [0,14; 6,93]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Zakażenia wirusowe (z wyłączeniem COVID-19)	25/170 (15%)	8/168 (5%)	3,09 [1,43; 6,65]	NNH = 10 [6; 26]	4/170 (2%)	2/168 (1%)	1,98 [0,37; 10,65]	0,01 [-0,02; 0,04]
COVID-19	8/170 (5%)	2/168 (1%)	3,95 [0,85; 18,34]	0,04 [-0,001; 0,07]	5/170 (3%)	0/168 (0%)	10,87 [0,61; 195,07]	NNH = 34 [17; 578]
Niesprecyzowane zakażenia	49/170 (29%)	39/168 (23%)	1,24 [0,86; 1,78]	0,06 [-0,04; 0,15]	20/170 (12%)	15/168 (9%)	1,32 [0,70; 2,49]	0,03 [-0,04; 0,09]

5.6. Jakość życia pacjentów

5.6.1. Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniu ZUMA-7 została oceniona za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS. Nie stwierdzono istotnych statystycznie ani klinicznie różnic pomiędzy AXI-CEL i ST w odniesieniu do mierzonej względem wartości początkowej średniej zmiany globalnej jakości tym i poszczególnych jej domen w 15. miesiącu od randomizacji. Niemniej jednak istotne statystycznie i klinicznie różnice pomiędzy AXI-CEL i ST wskazujące na przewagę terapii CAR T obserwowane były w 100. dniu od randomizacji w globalnej jakości życia oraz w większości ocenianych domen tj.

- w globalnej ocenie jakości życia,
- w domenie funkcjonowania w rolach życiowych,
- w domenie funkcjonowania fizycznego,
- w domenie funkcjonowania społecznego,
- w domenie objawowej: nudności i wymioty,
- w domenie objawowej: bezsenność,
- w domenie objawowej: duszność,
- w domenie objawowej: zmniejszony apetyt,
- w domenie objawowej: zmęczenie,
- w domenie objawowej: biegunka,
- w ocenie jakości życia ocenianej za pomocą EQ 5D 5L.

Należy zaznaczyć, że istotna statystycznie i klinicznie przewaga AXI-CEL nad ST w zakresie globalnej oceny jakości życia i funkcjonowania w rolach życiowych utrzymywała się także w 150. dniu od randomizacji, a w przypadku duszności, nasilenia zmęczenia i domeny funkcjonowania społecznego także w 9. miesiącu od randomizacji (Tabela 16, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9, Wykres 10, Wykres 11, Wykres 12, Wykres 13, Wykres 14, Wykres 15, Wykres 16).

Wydaje się, że brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy AXI-CEL i ST odnośnie średniej zmiany jakości życia jak i poszczególnych analizowanych domen występujący w późniejszym czasie (15 mies.) może wynikać z faktu zmiany rodzaju leczenia w grupie ST. Jak wspomniano w Rozdz. 4 72% pacjentów z grupy ST w ramach badania ZUMA 7 otrzymało kolejną linię leczenia, w tym u ponad połowy (57%) w kolejnej linii leczenia zastosowano CAR-T, co potencjalnie mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki oceny jakości życia chorych.

Tabela 16.

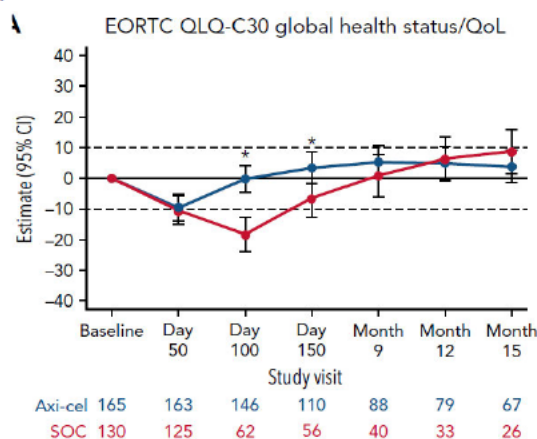
Estymowana różnica dla porównania AXI-CEL vs ST dotycząca zmiany* globalnej jakości życia oraz poszczególnych domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L VAS w ramach badania ZUMA-7

Domena	Końcowy punkt pomiaru (liczony od randomizacji)	AXI-CEL vs ST		
		Estymowana różnica [95% CI]	Wartość p bez dostosowania	Wartość p z dostosowaniem
Globalna jakość życia	15. miesiąc	-3,0 [-13,7; 7,8]	bd	bd
Domeny funkcjonalne				
Funkcjonowanie fizyczne	15. miesiąc	-2,9 [-9,7; 4,0]	bd	bd
Funkcjonowanie w rolach	15. miesiąc	-3,0 [-13,7; 7,8]	bd	bd
Funkcjonowanie emocjonalne	15. miesiąc	-1,7 [-8,4; 5,0]	bd	bd
Funkcjonowanie poznawcze	15. miesiąc	1,7 [-4,9; 8,3]	bd	bd
Funkcjonowanie społeczne	15. miesiąc	-0,2 [-11,3; 10,9]	bd	bd
Problemy finansowe	15. miesiąc	-4,6 [-14,8; 5,6]	bd	bd
Domeny objawowe				
Zmęczenie	15. miesiąc	-1,4 [-10,6; 7,9]	bd	bd
Nudności i wymioty	15. miesiąc	1,3 [-4,7; 7,3]	bd	bd
Ból	15. miesiąc	9,0 [-0,5; 18,6]	bd	bd
Duszność	15. miesiąc	-6,2 [-14,7; 2,4]	bd	bd
Bezsenność	15. miesiąc	-2,8 [-12,6; 6,9]	bd	bd
Zmniejszony apetyt	15. miesiąc	-1,3 [-11,3; 8,7]	bd	bd
Zaparcie	15. miesiąc	3,2 [-4,2; 10,6]	bd	bd
Biegunka	15. miesiąc	-0,9 [-10,0; 8,2]	bd	bd
EQ-5D-5L VAS				
Ogólna ocena	15. miesiąc	-3,4 [-10,4; 3,6]	bd	bd

*Zmiana względem wartości wyjściowej.
Dane pochodzą z publikacji Elsawy2022a.

Wykres 6.

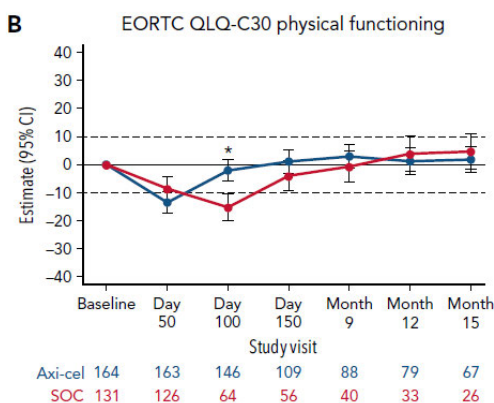
Zmiana oceny ogólnej jakości życia względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022

Wykres 7.

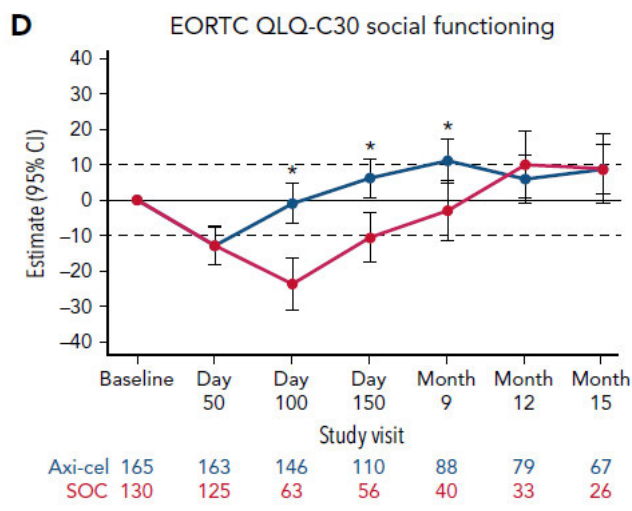
Zmiana oceny funkcjonowania fizycznego względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

Wykres 8.

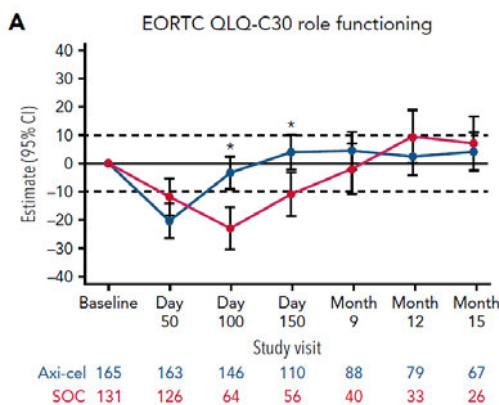
Zmiana oceny funkcjonowania społecznego względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

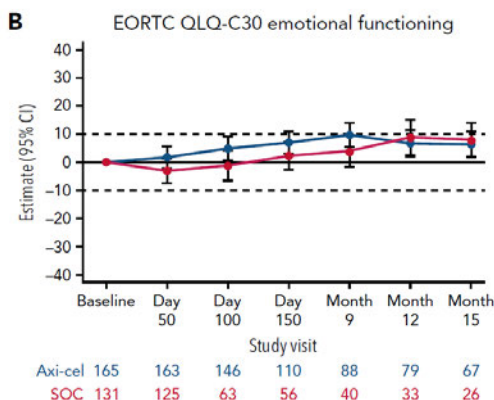
Wykres 9.

Zmiana oceny funkcjonowania w rolach życiowych względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7



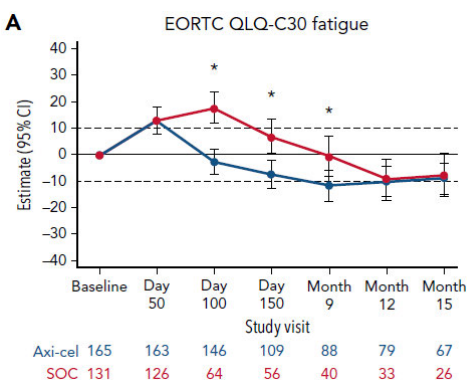
Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

Wykres 10.
Zmiana oceny funkcjonowania emocjonalnego względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7



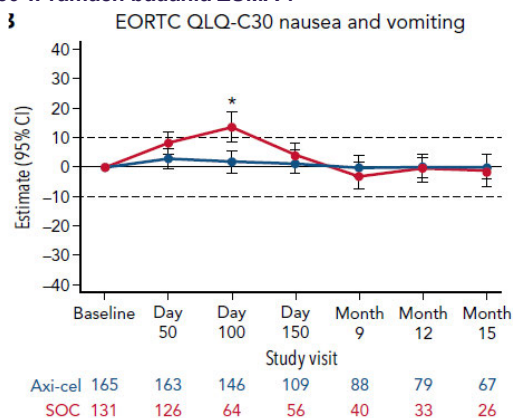
Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

Wykres 11.
Zmiana oceny nasilenia zmęczenia względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

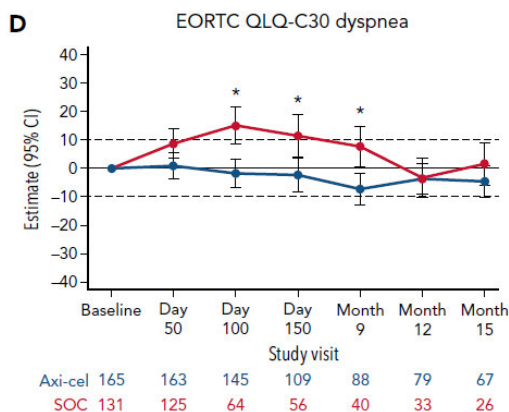
Wykres 12.
Zmiana oceny nasilenia nudności i wymiotów względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

Wykres 13.

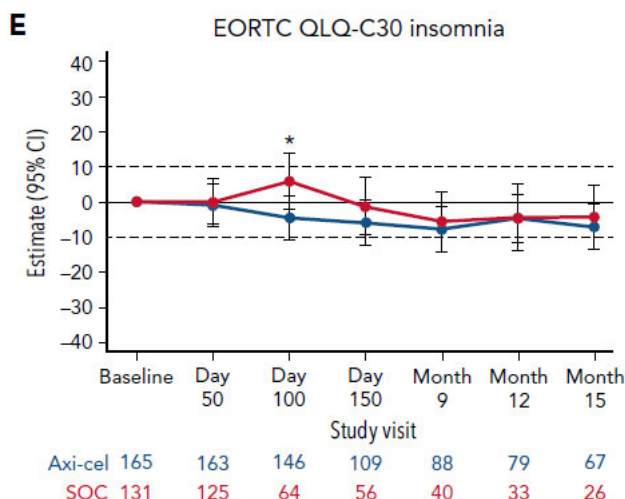
Zmiana oceny nasilenia duszności względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

Wykres 14.

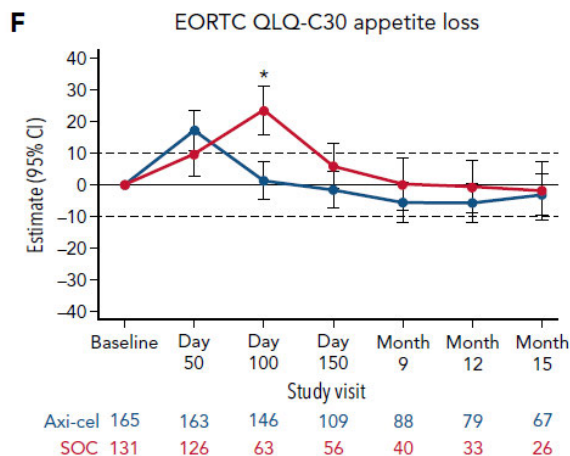
Zmiana oceny nasilenia bezsenności względem wartości wyjściowej dla porównania AXI-CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

Wykres 15.

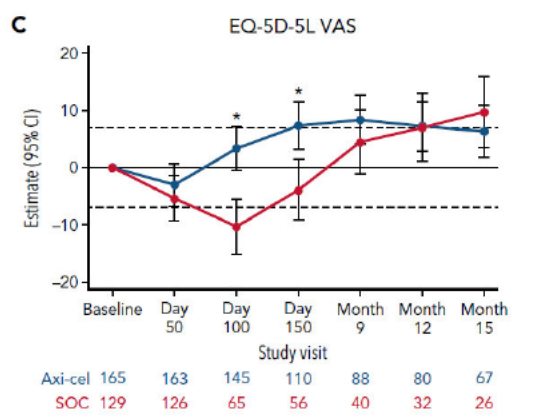
Zmiana oceny nasilenia zmniejszenia apetytu względem wartości wyjściowej dla porównania AXI-CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

Wykres 16.

Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L w ramach badania ZUMA-7



Źródło grafiki: publikacja Elsawy 2022.

5.6.2. Analiza Q-TWIST

W publikacji Kersten 2023 przedstawiono analizę Q-TWiST (ang. *Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*) opartą na danych z badania ZUMA-7. Analiza Q-TWiST umożliwia oszacowanie długości przeżycia bez objawów choroby i toksyczności z poprawką na jego jakość. W analizie tej przeżycie całkowite pacjentów dzielone jest na 3 stany:

1. czas z toksycznością leczenia stopnia ≥ 3 . od randomizacji do progresji (TOX),
2. czas bez objawów progresji lub toksyczności (TWiST) oraz
3. czas od nawrotu lub progresji do zgonu (REL).

Czas trwania każdego ze stanów i Q-TWiST oceniano do 23,5-miesiąca obserwacji. Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z ST związane jest z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem Q-TWiST o 3,7 mies. Względny zysk Q-TWiST obliczony jako średnia różnica Q-TWiST podzielona przez OS w ramieniu ST oszacowano na 21,9%, co stanowi zysk określany jako „wyraźnie istotny klinicznie”.

Tabela 17.
Analiza Q-TWiST dla porównania AXI-CEL vs ST

Stan	AXI-CEL	ST	MD [95% CI]
	Średnia [95% CI]	Średnia [95% CI]	
TOX	1,2 mies. [0,8; 1,5]	0,7 mies. [0,5; 0,9]	0,4 mies. [0,4; 0,8]
TWiST	11,2 mies. [9,7; 12,6]	5,4 mies. [4,2; 6,6]	5,8 mies. [4,1; 7,6]
REL	6,0 mies. [4,9; 7,2]	10,7 mies. [9,4; 11,9]	-4,6 mies. [-6,4; -3,1]
OS	18,4 mies. [17,2; 19,4]	16,8 mies. [15,5; 17,9]	1,6 mies. [0,05; 3,1]
Q-TWiST	14,8 mies. [13,6; 15,9]	11,1 mies. [10; 12,1]	3,7 mies. [2,3; 5,2]

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania AXI-CEL, rytuksymabu (RTX), cytarabiny (CYT), etopozydu (ETO), gemcytabiny (GEM), ifosfamidu (IFO), karboplatyny (KAR), cisplatyny (CIS), ifosfamidu (IFO), deksametazonu (DEX) oraz metyloprednizolonu (MET) na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

AKSYKABTAGEN CYLOLEUCEL (AXI-CEL)

Na stronie EMA odnaleziono komunikat z września 2023 roku dotyczący sygnałów o występowaniu postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii raportowanych u osób stosujących AXI-CEL (PML). Komunikat nie przedstawia informacji o podjętych działaniach związanych z ww. sygnałami [37].

RYTUKSYMAB (RTX)

Komunikaty i alerty dotyczące rytuksymabu zostały przedstawione poniżej (Tabela 18). Należy zaznaczyć, że informacja o przedstawionych w komunikatach zdarzeniach niepożądanych zostały uwzględnione w ChPL produktów zawierających rytuksymab.

Tabela 18.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla rytuksymabu

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
2011	Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab) (05.08.2011)	[38]
2013	Komunikat dotyczący związku między stosowaniem MabThera (rytuksymab) i toksyczną nekrolizą naskórki i zespołem Stevensa-Johnsona (12.04.2013)	[39]
2013	Komunikat dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab) (08.11.2013)	[40]
MHRA		
2014	Rytuksymab: badanie przesiewowe w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B przed leczeniem (11 grudnia 2014 r.)	[41]
2014	Rytuksymab: postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia u pacjenta (11 grudnia 2014 r.)	[42]

CYTARABINA (CYT)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cytarabiny na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

ETOPOZYD (ETO)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania etopozynu na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

GEMCYTABINA (GEM)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

KARBOPLATYNA (KRB)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania karboplatyny na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

CISPLATYNA (CIS)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cisplatyny na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

IFOSFAMID (IFO)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ifosfamidu na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

DEKSAMETAZON (DEX)

Na stronach URPL oraz MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla DEX stosowanego doustnie. Na stronie EMA odnaleziono komunikat z maja 2018 roku dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (schemat Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi [43]. Komunikaty odnalezione na stronie FDA dotyczące deksametazonu przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla deksametazonu

Data	Treść komunikatu	Ref.
	FDA	
Sierpień 2019	Środki ostrożności: interakcje z induktorami, inhibitorami oraz substratami cytochromu CYP3A4.	
Kwiecień 2018	Środki ostrożności: infekcje / zakażenia. AE: toksyczność oczna (niewyraźne widzenie).	[44]
Lipiec 2016	AE: zaburzenia płynów i elektrolitów (zespół rozpadu guza).	

METYLOPREDNIZOLON

Komunikaty odnalezione na stronie URPL i MHRA dotyczące deksametazonu przedstawiono poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla metyloprednizolonu

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
2017	Nowe przeciwwskazanie do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią (21.08.2017)	[45]
MHRA		
2017	Lek do wstrzykiwań metyloprednizolonu zawierający laktozę (Solu-Medrone 40 mg): nie stosować u pacjentów z alergią na mleko krowie (26 października 2017 r.)	[46]

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny (Gong 2023) dotyczący skuteczności terapii CAR-T i ST. W ramach przeglądu przedstawiono wyniki dla poszczególnych terapii CAR-T, w tym terapii AXI-CEL [35]. Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność odnalezonego przeglądu uznano za umiarkowaną.

Ponadto w toku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono drugi przegląd systematyczny (Kim 2023), który dotyczył terapii stosowanych w ≥ 2 . linii leczenia i uwzględnił również AXI-CEL stosowany u pacjentów leczonych wyłącznie w 2. linii, kwalifikujących się do ASCT [36]. Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność odnalezonego przeglądu uznano za krytycznie niską.

Charakterystykę i wnioski odnalezionych prac przedstawiono poniżej (Tabela 21), natomiast dokładną ocenę wiarygodności przeglądów z zastosowaniem skali AMSTAR II przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

Tabela 21.
Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
Gong 2023 [35]					
Ocena skuteczności terapii CAR-T i standardowej terapii stosowanej u pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL w populacji pacjentów kwalifikujących się do ASCT	Pubmed (MEDLINE), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials –włączano pozycje publikowane od stycznia 2006 roku, co miało swoje uzasadnienie w rejestracji przez FDA w 1. linii leczenia DLBCL (luty 2006 roku)	CAR-T (aksykabtagen ciloleucel, tisagenlecleucel, lisokabtagen maraleucel) vs ST (chemioterapia i chemoimmunoterapia)	Porównanie CAR-T vs ST: 3 RCT (865 pacjentów)	OS: W metaanalizie nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi żadnej z uwzględnionych terapii CAR-T nad ST w redukcji ryzyka zgonu. Należy zaznaczyć, że w metaanalizie posługiwano się danymi dla krótszej mediany okresu obserwacji badania ZUMA-7 wynoszącej 24,9 mies. w ramach której wynik był na granicy istotności statystycznej (HR = 0,73 [0,53; 1,01]*. PFS: AXI-CEL i lisokabtagen maraleucel w porównaniu z ST przyczyniały się do znamienego statystycznie wydłużenia PFS (HR = 0,49 [0,37; 0,65] i HR = 0,47 [0,41; 0,67]).	Umiarkowana jakość
Kim [36]					
Ocena skuteczności terapii ratunkowych u pacjentów w ≥2. linii leczenia DLBCL w populacji pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących** się do ASCT	MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trial databases – bazy przeszukano 30 czerwca 2022 roku	CAR-T (aksykabtagen ciloleucel, tisagenlecleucel, lisokabtagen maraleucel) oraz różne schematów chemioterapii i chemoimmunoterapii (np. ESHAP, GDP DHAP, R ICE, R DHAP, R GDP) stosowane u pacjentów kwalifikujących się do ASCT CAR-T i inne leczenie (np. obinutuzumab, tafasytamab, schematy chemoimmunoterapii) stosowane u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT	Badania dla CAR-T: 3 RCT (434 pacjentów)	W metaanalizie dotyczącej pacjentów kwalifikujących się do ASCT wykazano, że leczenie CAR-T w 2. linii DLBCL wiąże się z jednorocznym, estymowanym wskaźnikiem PFS [95% CI] wynoszącym 0,40 [0,15; 0,65], w tym dla terapii AXI-CEL 0,52 [0,45; 0,60]. W przypadku schematów chemio i chemoimmunoterapeutycznych wskaźnik jednorocznych PFS wyniósł 0,34 [0,30; 0,37]	Krytycznie niska

* Opublikowane dane z badania ZUMA-7 dla dłuższej, ponad 47-miesięcznej mediany okresu obserwacji wykazały, że AXI-CEL w porównaniu z ST przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu (HR = 0,73 [0,54; 0,98]) [27]

** W populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT leczonych w 2. linii DLBCL nie uwzględniono AXI-CEL.

a) Ocena skuteczności terapii CAR-T w populacji pacjentów kwalifikujących się do ASCT obejmowała wyłącznie pacjentów w 2. linii leczenia. W przypadku badań dla chemoimmunoterapii 6/25 (24%) uwzględniło pacjentów, kwalifikujących się do ASCT, którzy byli leczeni również w ≥2 linii.

8. Wnioski

AXI-CEL jest wysoce skuteczną terapią dla pacjentów z nawrotowym i opornym DLBCL, u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, i którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*).

W niespełna 4-letnim okresie obserwacji z badania randomizowanego III fazy ZUMA-7 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie leczonej AXI-CEL w porównaniu z grupą otrzymującą terapię standardową (ST) obejmującą chemoimmunoterapię oraz ASCT. Stosowanie AXI-CEL w porównaniu z ST przyczyniło się do istotnej statystycznie 27-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia zgonu, a mimo blisko 4-letniego okresu obserwacji mediana OS w grupie badanej nie została osiągnięta, przy medianie w grupie kontrolnej wynoszącej 31 miesięcy. Co ważne, istotne statystycznie różnice uzyskano pomimo, że w grupie kontrolnej dopuszczano stosowanie kolejnych linii leczenia, a u ponad połowy pacjentów wykonano CAR-T. W analizie z cenzorowaniem pacjentów, którzy otrzymali kolejne linie przewaga AXI-CEL nad ST była jeszcze większa i odpowiadała ok. 42-procentowej redukcji ryzyka zgonu.

W badaniu ZUMA-7 wykazano, że stosowanie AXI-CEL w porównaniu z leczeniem standardowym związane było z 58-procentowym wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń⁴, około 50-procentowym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby, a także blisko 2-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie uzyskane odpowiedzi mają bardzo długotrwały charakter, z medianą czasu trwania wynoszącą 42 mies., podczas gdy w grupie kontrolnej było to niecałe 8 mies.

Profil bezpieczeństwa AXI-CEL był akceptowalny i charakterystyczny dla terapii o tym mechanizmie działania (terapii CAR-T). U 92% pacjentów raportowano przypadki CRS, ale w przeważającej większości miały one łagodny charakter – jedynie u 6% chorych zdarzenie cechowało się większym nasileniem (≥3 stopnia). Bardzo wysoka skuteczność i dobrze poznane bezpieczeństwo AXI-CEL wiążą się ze dobrym i stabilnym poziomem jakości życia pacjentów. Istotne statystycznie i klinicznie różnice wskazujące na przewagę terapii AXI-CEL nad ST obserwowane były w 100. dniu od randomizacji w odniesieniu do m.in. średniej zmiany globalnej jakości życia. W przypadku duszności, nasilenia zmęczenia i domeny funkcjonowania społecznego istotna statystycznie i klinicznie różnica świadcząca o przewadze AXI-CEL nad ST utrzymywała się także w 9. miesiącu od randomizacji.

⁴ Zdefiniowanych jako: progresja choroby, wprowadzenie kolejnej linii leczenia, zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub uzyskanie jako najlepszej odpowiedzi na leczenie stabilizacji choroby w 150. dniu po randomizacji.

9. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu ZUMA-7 (badanie otwarte), aczkolwiek należy zaznaczyć, że pierwszorzędowy punkt końcowy (EFS) był oceniany przez zaślepioną, niezależną komisję, a ryzyko błędu wynikające z przypisania do interwencji jest niskie w przypadku większości ocenianych, obiektywnych punktów końcowych. Ponadto należy zauważyć, że wykonanie zaślepienia w badaniu ZUMA-7 nie byłoby możliwe ze względu na specyfikę porównywanych terapii oraz towarzyszące tym terapiom zdarzenia niepożądane (np. CRS w grupie AXI-CEL lub występujące w odpowiednim czasie zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla chemioterapii w grupie ST).
2. W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących AXI-CEL w 2. linii leczenia. Warto jednak zaznaczyć, że AXI-CEL został zarejestrowany w 2. linii leczenia DLBCL relatywnie niedawno – rejestracja EMA nastąpiła we wrześniu 2022 roku, a rejestracja FDA w kwietniu tego samego roku [47, 48]. Jednocześnie jest wiele doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej, które są spójne z wynikami badań klinicznych i potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii we wcześniej zarejestrowanym wskazaniu obejmującym pacjentów z DLBCL, w tym z HGBL, u których zastosowano co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia [49, 50].

10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL w leczeniu dorosłych pacjentów, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po chemoimmunoterapii pierwszego rzutu. Jak dotąd jedyną alternatywą dla tych pacjentów jest prowadzenie leczenia z intencją przeprowadzenia ASCT.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno badanie randomizowane ZUMA-7, na podstawie którego możliwe było porównanie bezpośrednio AXI-CEL z terapią standardową (ST) w populacji pacjentów leczonych w 2. linii DLBCL i HGBL, u których wystąpił wcześniej szybki nawrót choroby lub byli oporni na leczenie 1. linii i kwalifikują się do ASCT. Terapię standardową zdefiniowano jako zastosowanie 1 z 4 schematów chemoimmunoterapii, a następnie u pacjentów w stanie remisji wykonanie ASCT. W przypadku nieuzyskania choćby częściowej remisji dopuszczano stosowanie kolejnych linii leczenia, w tym również CAR-T. Wobec powyższego można stwierdzić, że sposób postępowania z pacjentami zakwalifikowanymi do terapii standardowej odpowiada praktyce klinicznej w warunkach polskich, gdyż w 3. linii leczenia DLBCL terapia ta jest już refundowana.

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 4 lata) wykazano poprawę przeżycia całkowitego w grupie AXI-CEL w porównaniu z ST (HR = 0,73 [0,54; 0,98]). Istotną statystycznie różnicę uzyskano pomimo, że w grupie kontrolnej protokół dopuszczał stosowanie kolejnych linii leczenia, a ostatecznie 57% pacjentów z grupy ST nie otrzymało ASCT, a w ramach kolejnej linii zastosowano u nich CAR-T. W analizie wrażliwości znoszącej wpływ kolejnej linii leczenia raportowano jeszcze większą przewagę AXI-CEL nad ST (HR = 0,58 [0,423; 0,81]) – przy czym wynik ten dotyczył krótszej, wynoszącej 24,9 miesięcy, mediany okresu obserwacji badania ZUMA 7.

W ramach badania odnotowano też znamienne różnice w medianach odnoszących do wydłużenia czasu wolnego od wystąpienia zdarzenia (EFS) i czasu wolnego od progresji choroby (PFS) – odpowiednio 10,8 mies. vs 2,3 mies. i 14,7 mies. vs 3,7 mies.. Znamienne statystycznie przewaga AXI-CEL nad ST obserwowana była także odnośnie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (RR = 1,84 [1,55; 2,19]; NNT = 3 [3; 4]) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,79 [1,42; 2,27]; NNT = 4 [3; 6]). Co istotne, uzyskiwane u pacjentów leczonych AXI-CEL odpowiedzi były długotrwałe – u połowy pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 41,7 miesiąca. Dla porównania mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie ST wynosiła jedynie 7,8 miesiąca.

Analiza dotycząca występowania zdarzeń niepożądanych wykazała, że terapia AXI-CEL cechuje się akceptowalnym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa. AXI-CEL w porównaniu z ST przyczyniał

się do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń ≥ 3 , w tym gorączki, neutropenii, niedociśnienia i zdarzeń neurologicznych. Częstymi zdarzeniami niepożądanymi, typowymi dla terapii CAR-T i występującymi po podaniu AXI-CEL pacjentów były CRS, jednak w większości przypadków było to zdarzenie o łagodnym nasileniu, natomiast CRS ≥ 3 . stopnia wystąpił i 6% pacjentów. W raporcie EMA oceniającym terapię AXI-CEL w omawianym wskazaniu zwrócono uwagę, że wyniki badania ZUMA-7 nie wskazały na wystąpienie nieznanych z wcześniejszych badań zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tej terapii, a te, które były raportowane zostały już opisane w charakterystyce produktu leczniczego i podlegają łatwej kontroli.

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych doniesień dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniającego wyłącznie pacjentów leczonych w 2. linii, aczkolwiek należy podkreślić dużą liczbę badań obserwacyjnych dotyczących wcześniej zarejestrowanego wskazania AXI-CEL obejmującego leczenie DLBCL, HGBL w ≥ 2 . linii, które potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii [49, 50].

Na dużą wartość kliniczną AXI-CEL wskazują eksperci kliniczni, którzy wymieniają tą terapię wśród priorytetów refundacyjnych w onkologii w 2023 roku [51]. AXI-CEL w 2. linii leczenia DLBCL jest także zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto należy dodać, że terapia AXI-CEL jest podawana jednorazowo, natomiast chemoimmunoterapia podawana jest w cyklach co 2 lub 3 tygodnie, co wiąże się z uciążliwymi wizytami pacjentów w ośrodkach medycznych.

Podsumowując, AXI-CEL to wysoce skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna odpowiadająca na niezaspokojone potrzeby w terapii dorosłych pacjentów z DLBCL oraz pacjentów z HGBL, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub którzy byli na nią oporni, i którzy zostali zakwalifikowani do przebycia ASCT.

11. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia

Tabela 22.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 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.	AKL Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
3. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
4. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
5. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
6. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
8. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
9. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
10. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
11. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
12. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, 3.2
13. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
14. 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	Rozdz. 5, Aneks C i D
15. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6
§ 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.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

12. Bibliografia

1. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
3. [REDACTED]
4. (2023) ChPL Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
5. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
6. (2019) The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
8. amstar.ca. AMSTAR 2 - systematic reviews assessment. Dostęp: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php.
9. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk J, Pagel JM, Muñoz J, Farooq U, van Meerten T, Reagan PM, Sureda A, i in. (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 386(7):640–654.
10. Chaganti S, Cwynarski K, Cunningham D, Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk JP, Pagel JM, Munoz J, Farooq U, i in. (2022) Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care (SOC) Therapy in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *British journal of haematology*. (197):20–22.
11. Chaganti S, Locke FL, Oluwole O, Kuruvilla J. (2023) Association of metabolic tumour volume and clinical outcomes in second line relapsed/ refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-7). *British Journal of Haematology* (201):103–104.
12. Cwynarski K, Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Laarouche J, Wannesson L. (2022) Patient-Reported Outcomes in ZUMA -7, a Phase 3, Randomised, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care Therapy in Relapsed/ Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Brithis Journal of Haematology* 197:154–156.
13. Dreger P, Locke FL, Miklos D, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole O. (2022) Überlegenheit von Axicabtagen Ciloleucel als zweitlinien bei grobzelligen B-Zell Lymphom mit ungünstigen, mit Tumorangressivitat assoziierten prognostischen Faktoren im Vergleich zum Therapiestandradd (ZUMA-7). *Oncol Res Treat* 45(suppl2):82–83.
14. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K, Osman K, Davison K, Rudzki JD, Dahiya S, Dorritie K, Jaglowski S, Radford J, Morschhauser F, Cunningham D, i in. (2022) Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 140(21):2248–2260.
15. (2022) Patient-Reported Outcomes in a Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) versus Standard of Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-7). Abstract 11. *Curr Oncol*. 29:9983.
16. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K, Osman K, Davison K, Rudzki JD, Dahiya S, Dorritie K, Jaglowski S, Radford J, Morschhauser F, Cunningham D, i in. (2021) Patient-Reported Outcomes in a Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard of Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-7). *Blood* 138(Supplement 1):430.

17. Kersten MJ, Qiao Y, Shah R, Solem C, Snider JT, To C, Cheng P, Spooner C, Perales M-A. (2023) Quality-Adjusted Time without Symptoms or Toxicity: Analysis of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther* 29(5):335.e1-335.e8.
18. Kersten MJ, Qiao Y, Shah R, Solem C, Snider J, To CA, Cheng P, Spooner C, Perales M-A. (2022) Quality-adjusted time without symptoms or toxicities (Q-TWiST) analysis of ZUMA-7, a randomized controlled trial of axicabtagene ciloleucel versus standard of care for second-line large B-cell lymphoma. *JCO* 40(16_suppl):7555–7555.
19. Locke FL, Miklos D, Jacobson C, Perales MA, Kersten MJ. (2022) Primary Analysis of ZUMA-7: a Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) versus Standard-of-Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Curr Oncol.* 29:9981–9983.
20. Locke FL, Chou J, Vardhanabhuti S, Perbost R, Dreger P, Hill BT, Lee C, Zinzani PL, Kroeger N, López-Guillermo A, Greinix H, Zhang W, Tiwari G, To CA, Cheng PC, i in. (2022) Association of pretreatment (preTx) tumor characteristics and clinical outcomes following second-line (2L) axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard of care (SOC) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL). *JCO* 40(16_suppl):7565–7565.
21. Locke FL, Chou J, Vardhanabhuti S, Perbost R, Dreger P, Hill BT, Lee C, Zinzani PL, Kröger N, López-Guillermo A, Greinix H, Zhang W, Tiwari G, To C, Cheng P, i in. (2022) P1198: ASSOCIATION OF PRETREATMENT TUMOR CHARACTERISTICS AND CLINICAL OUTCOMES FOLLOWING SECOND-LINE AXICABTAGENE CILOLEUCEL VS STANDARD OF CARE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY LARGE B-CELL LYMPHOMA. *Hemasphere* 6(Suppl):1084–1085.
22. Locke FL, Miklos D, Jacobson C, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole O. (2021) Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 138(suppl 1):
23. Oluwole OO, Bishop MR, Gisselbrecht C, Gordon LI, Kersten MJ, Maloney DG, Schmitz N, Caballero Barrigon MD, Kuruvilla J, Song KW, Jacobson CA, Nastoupil LJ, Riedell P, Jiang Y, Rossi JM, i in. (2018) ZUMA-7: A phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (R/R DLBCL). *JCO* 36(15_suppl):TPS7585–TPS7585.
24. Schmitz N, Oluwole O, Bishop M, Gisselbrecht C. (2018) Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: the phase 3, randomized study, ZUMA-7. *Oncology research and treatment.* 41:47.
25. Schmitz N, Oluwole O, Bishop M, Gisselbrecht C, Gordon LI, Kersten MJ. (2019) The phase 3, randomized study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: ZUMA-7. *British Journal of Haematology* 185:90–91.
26. Sureda A, Westin J, Locke FL, Dickinson M, Ghobadi A, Elsayy M, van Meerten T, Miklos DB, Ulrickson M, Perales M-A, Farooq U, Wannesson L, Leslie L, Kersten MJ, Jacobson CA, i in. (2022) S211: CLINICAL AND PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN A PHASE 3 STUDY OF AXICABTAGENE CILOLEUCEL (AXI-CEL) VS STANDARD-OF-CARE IN ELDERLY PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY LARGE B-CELL LYMPHOMA (ZUMA-7). *HemaSphere* 6:112.
27. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A, Rapoport AP, Sureda A, Jacobson CA, Farooq U, van Meerten T, Ulrickson M, Elsayy M, Leslie LA, Chaganti S, i in. (2023) Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 389(2):148–157.
28. Westin JR, Locke FL, Dickinson M, Ghobadi A, Elsayy M, van Meerten T, Miklos DB, Ulrickson ML, Perales M-A, Farooq U, Wannesson L, Leslie L, Kersten MJ, Jacobson CA, Pagel JM, i in. (2023) Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 29(10):1894–1905.
29. Westin J, Locke FL, Dickinson M, Ghobadi A, Elsayy M, van Meerten T, Miklos DB, Ulrickson M, Perales M-A, Farooq U, Wannesson L, Leslie LA, Kersten MJ, Jacobson CA, Pagel JM, i in. (2022) Clinical and patient (pt)-reported outcomes (PROs) in a phase 3, randomized, open-label study evaluating axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in elderly pts with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL; ZUMA-7). *JCO* 40(16_suppl):7548–7548.
30. Kite, A Gilead Company. (2023) A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. NCT03391466. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391466> (18.5.2023).
31. Clinical Trials register EU2017-002261-22. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002261-22> (22.5.2023).
32. EMA. (2022) Assessment report Yescarta. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
33. FDA. Clinical Review and Evaluation. Yescarta. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/157687/download>.

34. NICE. Single Technology Appraisal Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 1 systemic treatment [ID1684] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10580/documents/committee-papers>.
35. Gong IY, Aminilari M, Landego I, Hueniken K, Zhou Q, Kuruvilla J, Hodgson DC. (2023) Comparative effectiveness of salvage chemotherapy regimens and chimeric antigen T-cell receptor therapies in relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma: a network meta-analysis of clinical trials., <https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2234528>. *Leuk Lymphoma* (64(10)):1643–1654.
36. Kim J, Cho J, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. (2023) Efficacy of Salvage Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Including Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat* 55(3):1031–1047.
37. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 03-06 July 2023. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2023_.pdf.
38. URPL. (2011) Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab) (05.08.2011). Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/wa%C5%BCne-informacje-dotycz%C4%85ce-bezpiecze%C5%84stwa-stosowania-produktu-mabthera%C2%AE-rytuksymab>.
39. URPL. (2013) Komunikat dotyczący związku między stosowaniem MabThera (rytuksymab) i toksyczną nekrolizą naskórki i zespołem Stevensa-Johnsona (12.04.2013). Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-zwi%C4%85zku-mi%C4%99dzy-stosowaniem-mabthera-rytuksymab-i-toksyczn%C4%85-nekroliza-nask%C3%B3rki-i>.
40. URPL. (2013) Komunikat dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab) (08.11.2013). Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-wykonywania-bada%C5%84-przesiewowych-w-kierunku-zaka%C5%BCenia-hbv-u-wszystkich-pacjent%C3%B3w>.
41. MHRA. (2014) Rytuksymab: badanie przesiewowe w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B przed leczeniem (11 grudnia 2014 r.). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/rituximab-screen-for-hepatitis-b-virus-before-treatment>.
42. MHRA. (2014) Rytuksymab: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia u pacjenta (11 grudnia 2014 r.). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/rituximab-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-in-a-patient>.
43. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 14-17 May 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf.
44. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Decadron (dexamethasone). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=318>.
45. URPL. (2017) Nowe przeciwwskazanie do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią (21.08.2017). Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20Letter-Solu-Medrol%202017%2008%2021.pdf>.
46. MHRA. (2017) Lek do wstrzykiwań metyloprednizolonu zawierający laktozę (Solu-Medrone 40 mg): nie stosować u pacjentów z alergią na mleko krowie (26 października 2017 r.). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/methylprednisolone-injectable-medicine-containing-lactose-solu-medrone-40-mg-do-not-use-in-patients-with-cows-milk-allergy>.
47. EMA. (2022) Yescarta. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/yescarta-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
48. Research C for DE and. (2022) FDA approves axicabtagene ciloleucel for second-line treatment of large B-cell lymphoma. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-axicabtagene-ciloleucel-second-line-treatment-large-b-cell-lymphoma> (29.6.2023).
49. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu Z-H, Siddiqi T, Ahmed S, Ghobadi A, Miklos DB, Lin Y, Perales M-A, Lunning MA, Herr MM, Hill BT, Ganguly S, i in. (2022) Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther* 28(9):581.e1-581.e8.
50. Casadei B, Argnani L, Guadagnuolo S, Pellegrini C, Stefoni V, Broccoli A, Nanni L, Morigi A, Lolli G, Guarino M, Spinardi L, Pierucci E, Fanti S, Bartoletti M, Dicaldo M, i in. (2021) Real World Evidence of CAR T-Cell Therapies for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Monocentric Experience. *Cancers (Basel)* 13(19):4789.
51. Chłoniak grudkowy oraz DLBCL – priorytety refundacyjne w hematologii w 2023 roku. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/5956-chloniak-grudkowy-oraz-dlbcl-priorytety-refundacyjne-w-hematologii-w-2023-roku> (7.8.2023).
52. EMA. EudraVigilance. Dostęp: <https://www.adrreports.eu/pl/search.html>.
53. WHO. (2019) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (20.2.2019).

13. Spis tabel, wykresów, rysunków

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla AXI-CEL	15
Tabela 3.	Publikacje do włączonych w ramach analizy klinicznej	20
Tabela 4.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	26
Tabela 5.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	26
Tabela 6.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	28
Tabela 7.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia (EFS) w badaniu w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	28
Tabela 8.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – ocena badacza	29
Tabela 9.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w badaniu w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	29
Tabela 10.	Odpowiedź na leczenie w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	31
Tabela 11.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	31
Tabela 12.	Zdarzenia niepożądane (AE) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	34
Tabela 13.	Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia oraz ≥ 3 . stopnia raportowane w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,2 mies.	35
Tabela 14.	Ciężkie zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia oraz ≥ 3 . stopnia raportowane w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,2 mies. ^a	37
Tabela 15.	Zakażenia niezależnie od stopnia oraz ≥ 3 . stopnia raportowane w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,2 mies.	39
Tabela 16.	Estymowana różnica dla porównania AXI-CEL vs ST dotycząca zmiany* globalnej jakości życia oraz poszczególnych domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L VAS w ramach badania ZUMA-7	41
Tabela 17.	Analiza Q-TWiST dla porównania AXI-CEL vs ST	45
Tabela 18.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla rytuksymabu	46
Tabela 19.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla deksametazonu	47
Tabela 20.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla metyloprednizolonu	48
Tabela 21.	Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej	50
Tabela 22.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej	55
Tabela 23.	Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie MEDLINE (przez PubMed)	63
Tabela 24.	Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Embase	63

Tabela 25.	Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Cochrane.....	64
Tabela 26.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	65
Tabela 27.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia — przeszukanie dla AXI-CEL.....	68
Tabela 28.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ZUMA-7 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	102
Tabela 29.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne.....	105
Tabela 30.	Ekspozycja na leczenie w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT ^a	107
Tabela 31.	Leczenie stosowane w kolejnych liniach w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT ^a	107
Tabela 32.	Rodzaj terapii CAR-T stosowanej w kolejnych liniach w badaniu ZUMA-7 u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT otrzymujących ST.....	108
Tabela 33.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu ZUMA 7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT.....	108
Tabela 34.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w badaniu ZUMA 7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT.....	110
Tabela 35.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na rozpoznanie choroby.....	111
Tabela 36.	Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 25 września 2023 roku) [52].....	113
Tabela 37.	Zestawienie liczby działań niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na 29 września 2023 roku) [53].....	114
Tabela 38.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	118

Wykresy

Wykres 1.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT.....	27
Wykres 2.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – analiza uwzględniająca cenzorowanie pacjentów z ramienia ST, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia.....	27
Wykres 3.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – ocena badacza.....	29
Wykres 4.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – ocena badacza.....	30
Wykres 5.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT.....	32
Wykres 6.	Zmiana oceny ogólnej jakości życia względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7.....	41
Wykres 7.	Zmiana oceny funkcjonowania fizycznego względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w ramach badania ZUMA-7.....	42
Wykres 8.	Zmiana oceny funkcjonowania społecznego względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w ramach badania ZUMA-7.....	42
Wykres 9.	Zmiana oceny funkcjonowania w rolach życiowych względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7.....	42
Wykres 10.	Zmiana oceny funkcjonowania emocjonalnego względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7.....	43
Wykres 11.	Zmiana oceny nasilenia zmęczenia względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7.....	43

Wykres 12. Zmiana oceny nasilenia nudności i wymiotów względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7	43
Wykres 13. Zmiana oceny nasilenia duszności względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7	44
Wykres 14. Zmiana oceny nasilenia bezsenności względem wartości wyjściowej dla porównania AXI-CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7	44
Wykres 15. Zmiana oceny nasilenia zmniejszenia apetytu względem wartości wyjściowej dla porównania AXI-CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w ramach badania ZUMA-7	44
Wykres 16. Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowej dla porównania AXI CEL vs ST ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L w ramach badania ZUMA-7	45
Wykres 17. Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu ZUMA 7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT	110
Wykres 18. 111	
Wykres 19. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu ZUMA 7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na rozpoznanie	112

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 23.
Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie MEDLINE (przez PubMed)

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Wyniki aktualizacji	Wynik drugiej aktualizacji
#1	"axicabtagene ciloleucel"	394	429	443
#2	"axicabtagene ciloleucel" [Supplementary Concept]	167	177	181
#3	axicabtagene	396	432	446
#4	Yescarta	442	480	494
#5	KTE-C19	399	434	448
#6	"anti-CD19/CD28/CD3zeta CAR gammaretroviral vector-transduced autologous T lymphocytes KTE-C19"	0	0	0
#7	"autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-C19"	0	0	0
#8	"KTE-C19 CAR"	332	361	368
#9	„anti-CD19 KTE-C19"	84	89	93
#10	"anti-CD19 KTE-C19 CAR"	79	83	87
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	449	488	502
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 Filters: from 2023/4/16 - 3000/12/12	x	53	x
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 Filters: from 2023/9/13 - 3000/12/12	x	x	20
<p>Data przeszukania: 17 kwietnia 2023 roku Data przeszukania aktualizacyjnego: 14 września 2023 roku Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</p>				

Tabela 24.
Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Embase

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Wyniki aktualizacji	Wynik drugiej aktualizacji
#1	'axicabtagene ciloleucel' AND [embase]/lim	1950	2165	2197
#2	'axicabtagene ciloleucel'/exp AND [embase]/lim	1842	2052	2083
#3	axicabtagene [embase]/lim	1972	2189	2220

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji	Wynik drugiej aktualizacji
#4	Yescarta [embase]/lim	441	479	483
#5	'kte-c19' AND [embase]/lim	68	68	68
#6	'anti cd19' AND 'anti cd28' AND 'anti cd3zeta' AND car AND gammaretroviral AND 'vector transduced' AND autologous AND t AND lymphocytes AND 'kte c19' AND [embase]/lim	0	0	0
#7	autologous AND 'anti cd19' AND 'car positive' AND t AND lymphocytes AND 'kte c19' AND [embase]/lim	1	1	1
#8	'kte c19' AND car AND [embase]/lim	62	62	62
#9	'anti cd19' AND 'kte c19' AND [embase]/lim	55	55	55
#10	'anti cd19' AND 'kte c19' AND car AND [embase]/lim	54	54	54
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2058	2284	2316
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND [16-04-2023]/sd	x	237	x
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND [13-09-2023]/sd	x	x	43
Data przeszukania: 17 kwietnia 2023 roku Data przeszukania aktualizacyjnego: 14 września 2023 roku Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku				

Tabela 25.
Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Cochrane

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji	Wynik drugiej aktualizacji
#1	"axicabtagene ciloleucel"	55	61	62
#2	axicabtagene	55	61	62
#3	Yescarta	2	2	2
#4	KTE-C19	23	23	23
#5	"anti-CD19/CD28/CD3zeta CAR gammaretroviral vector-transduced autologous T lymphocytes KTE-C19"	0	0	0
#6	"autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-C19"	0	0	0
#7	"KTE-C19 CAR"	0	0	0
#8	„anti-CD19 KTE-C19"	0	0	0
#9	"anti-CD19 KTE-C19 CAR"	0	0	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	65	71	72
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 with Cochrane Library publication date from Apr 2023 to present	x	6	x
#12	1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 with Cochrane Library publication date from Sep 2023 to present	x	x	1
Data przeszukania: 17 kwietnia 2023 roku Data przeszukania aktualizacyjnego: 14 września 2023 roku Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku				

A.1.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 26.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)			Daty przeszukań
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania	
Towarzystwa naukowe					
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Axicabtagene	111 (0)	241 (0)	250 (0)	19.05.2023
	Yescarta	11 (0)	11 (0)	11 (0)	15.09.2023 24.10.2023
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Axicabtagene	11 (0)	11 (0)	13 (0)	19.05.2023
	Yescarta	4 (0)	4 (0)	4 (0)	15.09.2023 24.10.2023
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Axicabtagene	0 (0)	0	0	19.05.2023
	Yescarta	0 (0)	5 (0)	5 (0)	15.09.2023 24.10.2023
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Axicabtagene	0 (0)	0 (0)	Brak dostępu	19.05.2023
	Yescarta	0 (0)	0 (0)		15.09.2023 24.10.2023
PLRG – Polska Grupa Badawcza Chłoniaków http://www.plrg.pl/	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów http://pthit.pl	Axicabtagene	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.05.2023
	Yescarta	1 (0)	1 (0)	1 (0)	15.09.2023 24.10.2023
ASH – The American Society of Hematology	https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report	Axicabtagene	272 (2)	272 (0)	19.05.2023
		Yescarta	109 (0)	109 (0)	15.09.2023 24.10.2023
	https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting	Axicabtagene	14 (0)	30 (0)	19.05.2023
		Yescarta	9 (0)	13 (0)	15.09.2023 24.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)			Daty przeszukań
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania	
AACR – American Association for Cancer Research https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2023/	Przeszukanie ręczne	1	0 (0)	0 (0)	19.05.2023
					15.09.2023 24.10.2023
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka http://www.eortc.org/	Axicabtagene Yescarta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.05.2023
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023 24.10.2023
EHA – The European Hematology Association https://ehaweb.org/	Axicabtagene Yescarta	44 (0)	46 (0)	46 (0)	19.05.2023
		12 (0)	12 (0)	12 (0)	15.09.2023 24.10.2023
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined	Axicabtagene Yescarta	37 (1)	37 (0)	37 (0)	19.05.2023
		37 (0)	37 (0)	37 (0)	15.09.2023 24.10.2023
ASTCT & CIBMTR - American Society for Transplantation and Cellular Therapy & Center for International Blood and Marrow Transplant Tandem Meeting 2023 https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi	Axicabtagene Yescarta	397 (0)	410 (0)	483 (0)	19.05.2023
		215 (0)	234 (0)	238 (0)	15.09.2023 24.10.2023
BSH – British Society of Hematology https://b-s-h.org.uk/search?term=	Axicabtagene Yescarta	27 (0)	27 (0)	27 (0)	19.05.2023
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023 24.10.2023
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji					
NICE https://www.nice.org.uk/	Axicabtagene Yescarta	9 (0)	10 (0)	10 (0)	19.05.2023
		12 (0)	12 (0)	12 (0)	15.09.2023 24.10.2023
FDA https://www.fda.gov/	Axicabtagene Yescarta	13 (0)	15 (0)	15 (0)	19.05.2023
		3 (0)	5 (0)	5 (0)	15.09.2023 24.10.2023
EMA https://www.ema.europa.eu/	Axicabtagene Yescarta	62 (0)	62 (0)	62 (0)	19.05.2023
		76 (0)	76 (0)	76 (0)	15.09.2023 24.10.2023
	Axicabtagene Yescarta	236 (0)	244 (0)	248 (0)	19.05.2023
		232 (0)	241 (0)	244 (0)	15.09.2023 24.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)			Daty przeszukań
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania	
CADTH https://www.cadth.ca	Axicabtagene Yescarta	10 (0)	10 (0)	10 (0)	19.05.2023
		6 (0)	6 (0)	6 (0)	15.09.2023 24.10.2023
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	Axicabtagene Yescarta	19 (1)	38 (0)	34 (0)	19.05.2023
		31 (0)	32 (0)	29 (0)	15.09.2023 24.10.2023
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Axicabtagene Yescarta	8 (1)	8 (0)	8 (0)	19.05.2023
		7 (0)	7 (0)	7 (0)	15.09.2023 24.10.2023
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków					
Gilead Sciences, Inc. https://www.gileadclinicaltrials.com/	Axicabtagene Yescarta	3 (0)	3 (0)	3 (0)	19.05.2023
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023 24.10.2023
Kite Pharma EU B.V. https://www.kitepharma.com/	Axicabtagene Yescarta	62 (0)	65 (0)	65 (0)	19.05.2023
		69 (0)	70 (0)	70 (0)	15.09.2023 24.10.2023

A.1.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 27.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia — przeszukanie dla AXI-CEL

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Abbasi 2020	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia.	Axicabtagene ciloleuceł CD19 CAR-T cell therapy results in high rates of systemic and neurologic remissions in ten patients with refractory large B cell lymphoma including two with HIV and viral hepatitis.	Abbasi, Ahmed; Peeke, Stephen; Shah, Nishi; Mustafa, Jennat; Khatun, Fariha; Lombardo, Amanda; Abreu, Michelly; Elkind, Richard; Fehn, Karen; de Castro, Alyssa; Wang, Yanhua; Derman, Olga; Nelson, Randin; Uehlinger, Joan; Gritsman, Kira; Sica, R Alejandro; Komblum, Noah; Mantzaris, Ioannis; Shastri, Aditi; Janakiram, Murali; Goldfinger, Mendel; Verma, Amit; Braunschweig, Ira; Bachier-Rodriguez, Lizamarie	J Hematol Oncol. 2020 Jan 3;13(1):1. doi: 10.1186/s13045-019-0838-y.
2.	Ahmed 2021	POPULACJA	Pacjenci po co najmniej 2 liniach leczenia	Efficacy of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy, Axicabtagene Ciloleuceł (axi-cel), in Patients with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL)	Ahmed, S.; Strati, P.; Fayad, L.; Hagemester, F.; Lee, H.J.; Iyer, S.P.; Nair, R.; Parmar, S.; Rodriguez, A.; Samaniego, F.; Steiner, R.; Wang, M.L.; Pinnix, C.; Flowers, C.; Horowitz, S.; Claussen, C.; Johnson, N.; Mistry, H.; Adkins, S.; Shpall, E.J.; Kebriaei, P.; Nieto, Y.; Hawkins, M.; Neelapu, S.S.; Nastoupil, L.J.; Westin, J.R.	Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:S403-S404
3.	Albanyan 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	The role of CAR-T cell therapy as second line in diffuse large B-cell lymphoma.	Albanyan, Omar; Chavez, Julio; Munoz, Javier	Ther Adv Hematol. 2022 Dec 6;13:20406207221141511. doi: 10.1177/20406207221141511. eCollection 2022.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
4.	Alvi 2019	POPULACJA	Pacjenci z różnymi nowotworami. Brak odrębnych wyników dla pacjentów z DLBCL lub HGBL leczonych AXI-CEL	Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T).	Alvi, Raza M; Frigault, Matthew J; Fradley, Michael G; Jain, Michael D; Mahmood, Syed S; Awadalla, Magid; Lee, Dae Hyun; Zlotoff, Daniel A; Zhang, Lili; Drobni, Zsofia D; Hassan, Malek Z O; Bassily, Emmanuel; Rhea, Isaac; Ismail-Khan, Roohi; Mulligan, Connor P; Banerji, Dahlia; Lazaryan, Aleksandr; Shah, Bijal D; Rokicki, Adam; Raje, Noopur; Chavez, Julio C; Abramson, Jeremy; Locke, Frederick L; Neilan, Tomas G	J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 24;74(25):3099-3108. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.
5.	Bachy 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów.	A propensity score-matched comparison of AXI-CEL and TISA-CEL for relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma in real-life: A lysa study from the descar-t registry	Bachy, E.; Le Gouill, S.; Di Blasi, R.; Sesques, P.; Cartron, G.; Beauvais, D.; Roulin, L.; Gros, F.X.; Sylvain, C.; Bories, P.; Rubio, M.T.; Casasnovas, R.-O.; Bay, J.-O.; Mothy, M.; Joris, M.; Gastinne, T.; Tudesq, J.J.; Chaillol, I.; Broussais, F.; Thieblemont, C.; Houot, R.; Morschhauser, F.	Blood. 2021;138:92
6.	Bachy 2022	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia.	A MATCHED COMPARISON OF TISAGENLECLEUCEL AND AXICABTAGENE CILOLEUCEL CAR T CELLS IN RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: A REAL-LIFE LYSA STUDY FROM THE FRENCH DESCAR-T REGISTRY	Bachy, E.; Le Gouill, S.; Sesques, P.; Di Blasi, R.; Guillaume, M.; Cartron, G.; Beauvais, D.; Roulin, L.; Gros, F.X.; Rubio, M.T.; Bories, P.; Bay, J.O.; Llorente, C.C.; Choquet, S.; Casasnovas, R.-O.; Mothy, M.; Guidez, S.; Joris, M.; Loschi, M.; Carras, S.; Abraham, J.; Chauchet, A.; La Rochelle, L.D.; Zerbit, J.; Hermine, O.; Gastinne, T.; Tudesq, J.J.; Gat, E.; Broussais, F.; Thieblemont, C.; Houot, R.; Morschhauser, F.	HemaSphere. 2022;6:326-327
7.	Bachy 2022	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia.	A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma.	Bachy, Emmanuel; Le Gouill, Steven; Di Blasi, Roberta; Sesques, Pierre; Manson, Guillaume; Cartron, Guillaume; Beauvais, David; Roulin, Louise; Gros, François Xavier; Rubio, Marie Thérèse; Bories, Pierre; Bay, Jacques Olivier; Llorente, Cristina Castilla; Choquet, Sylvain; Casasnovas, René-Olivier; Mothy, Mohamad; Guidez, Stéphanie; Joris, Magalie; Loschi, Michaël; Carras, Sylvain; Abraham, Julie; Chauchet, Adrien; Drieu La Rochelle, Laurianne; Deau-Fischer, Bénédicte; Hermine, Olivier; Gastinne, Thomas; Tudesq, Jean Jacques; Gat, Elodie; Broussais, Florence; Thieblemont, Catherine; Houot, Roch; Morschhauser, Franck	Nat Med. 2022 Oct;28(10):2145-2154. doi: 10.1038/s41591-022-01969-y. Epub 2022 Sep 22.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
8.	Bader 2019	POPULACJA	Pacjenci z ALL	Real life experience in the treatment of pediatric, adolescent and young adult all patients using commercially available CAR-T-cells	Bader, P.; Soerensen, J.; Rettinger, E.; Willasch, A.; Sonntagbauer, A.; Elgaz, S.; Kalensee, F.; Kreyenberg, H.; Ansari, M.; Wolschke, C.; Noppeney, R.; Cario, G.; Kobbe, G.; Feuchtinger, T.; Subklewe, M.; Klingebiel, T.; Hutter, M.; Ullrich, E.; BÄllnig, H.; Huenecke, S.; Jarisch, A.	Bone Marrow Transplantation. 2019;54:140-141
9.	Baird 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia.	Immune reconstitution and infectious complications following axicabtagene ciloleucel therapy for large B-cell lymphoma.	Baird, John H; Epstein, David J; Tamaresis, John S; Ehlinger, Zachary; Spiegel, Jay Y; Craig, Juliana; Claire, Gursharan K; Frank, Matthew J; Muffly, Lori; Shiraz, Parveen; Meyer, Everett; Arai, Sally; Brown, Janice Wes; Johnston, Laura; Lowsky, Robert; Negrin, Robert S; Rezvani, Andrew R; Weng, Wen-Kai; Latchford, Theresa; Sahaf, Bitar; Mackall, Crystal L; Miklos, David B; Sidana, Surbhi	Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):143-155. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002732.
10.	BÄlcklein 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	NA	BÄlcklein, V.; Blumenberg, V.; FrÄlllich, L.; Ackermann, J.; Schmidt, C.; Hildebrand, F.; Rejeski, K.; Winkelmann, M.; SchÄberl, F.; Kunz, W.; Von Baumgarten, L.; Humpe, A.; Von Bergwelt, M.; Subklewe, M.	Oncology Research and Treatment. 2022;45:125
11.	Bäcklein 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	CD19 car T-cells for relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma: Real-world data from LMU Munich	BÄlcklein, V.; Blumenberg, V.; Schmidt, C.; Rejeski, K.; Ruzicka, M.; MÄller, N.; Reischer, A.; Von Baumgarten, L.; VÄlkl, A.; Wagner, B.; Humpe, A.; Tischer, J.; Stemmler, H.; Von Bergwelt, M.; Subklewe, M.	Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2020;8:A48-A49
12.	Bäcklein 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów.	Inferior outcomes of EU vs. US patients with relapsed/refractory large b-cell lymphoma after cd19 CAR t-cell therapy are impacted by baseline risk factors and car product choice	BÄlcklein, V.; Perez, A.; Iacoboni, G.; Rejeski, K.; Holtick, U.; Penack, O.; Kharboutli, S.; Blumenberg, V.; Ackermann, J.; FrÄlllich, L.; Johnson, G.; Patel, K.; Arciola, B.; Schmidt, C.; Albanyan, O.; GÄdel, P.; Hoster, E.; Bullinger, L.; Mackensen, A.; Locke, F.; Von Bergwelt, M.; Barba, P.; Jain, M.D.; Subklewe, M.	HemaSphere. 2022;6:2534-2535
13.	Bäcklein 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów.	CD19 CAR T-cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) - the Munich Real Life Experience	BÄlcklein, V.; Schmidt, C.; Blumenberg, V.; Reischer, A.; Von Baumgarten, L.; VÄlkl, A.; Wagner, B.; Humpe, A.; Reilich, S.; Bauer, M.; Ostermann, H.; Tischer, J.; Stemmler, H.-J.; Von Bergwelt, M.; Subklewe, M.	Oncology Research and Treatment. 2019;42:80-81

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
14.	Baltadakis 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia.	Chimeric antigen receptor t cells for refractory/relapsed diffuse large b cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia: The hellenic real-world experience in adult patients	Baltadakis, I.; Mallouri, D.; Tsonis, I.; Gavriilaki, E.; Bouzani, M.; Batsis, I.; Tzannou, I.; Tzenou, T.; Varelas, C.; Chatzikonstantinou, T.; Sotiropoulos, D.; Gigantes, S.; Sakellari, I.; Karakasis, D.; Anagnostopoulos, A.	Blood. 2021;138:4840
15.	Bansal 2021	POPULACJA	Brak dokładnych informacji o linii leczenia pacjentów	Outpatient Practice Pattern and Clinical Outcome for Axicabtagene Ciloleucel in Patients with Aggressive Lymphoma	Bansal, R.; Paludo, J.; Spychalla, M.; McClanahan, A.; Holland, A.; Truong, T.; Hathcock, M.; Alkhateeb, H.B.; Dingli, D.; Hayman, S.R.; Kapoor, P.; Kenderian, S.S.; Kourelis, T.; Kumar, S.; Shah, M.V.; Siddiqui, M.; Warsame, R.; Bisneto, J.V.; Bennani, N.N.; Johnston, P.B.; Ansell, S.; Lin, Y.	Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:S208-S209
16.	Barata 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów.	Patient-Reported Toxicities in Axicabtagene Ciloleucel Recipients: 1-Year Follow-up	Barata, A.; Hoogland, A.I.; Hyland, K.; Kommalapati, A.; Irizarry-Arroyo, N.; Rodriguez, Y.; Booth-Jones, M.; Jain, M.D.; Locke, F.L.; Jim, H.S.L.	Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:S375
17.	Bastos-Oreiro 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów.	Rreal-world results from anti-CD19 CAR-T cell therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Spain and comparison with previous standard of care: A geltamo/geth study	Bastos-Oreiro, M.; Gutierrez, A.; Luis Reguera, J.; Iacoboni, G.; Corral, L.L.; Terol, M.J.; Ortiz-Maldonado, V.; Sanz, J.; Guerra, L.M.; Mussetti, A.; Costa, P.A.; Serrano, J.D.; Hemani, R.; Henriquez, H.D.L.; Sancho, J.-M.; Montalban, C.; Salar, A.; Grande, C.; Bento, L.; De Villambrosia, S.G.; Garcia, D.; Herrero, B.; Martínez-Cibrian, N.; Sureda, A.; Perez-Martinez, A.; Barba, P.; Kwon, M.; Garcia-Sancho, A.M.	Blood. 2021;138:3850
18.	Bastos-Oreiro 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów.	Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From GELTAMO/GETH Spanish Groups.	Bastos-Oreiro, Mariana; Gutierrez, Antonio; Reguera, Juan LuAs; Iacoboni, Gloria; LAlpez-Corral, LucAa; Terol, MarAa JosAa; OrtAz-Maldonado, ValentAn; Sanz, Jaime; Guerra-Dominguez, Luisa; Bailen, Rebeca; Mussetti, Alberto; Abrisqueta, Pau; Hemani, Rafael; Luzardo, Hugo; Sancho, Juan-Manuel; Delgado-Serrano, Javier; Salar, Antonio; Grande, Carlos; Bento, Leyre; GonzAlvez de VillambrosAa, Sonia; GarcAa-Belmonte, Daniel; Sureda, Anna; PAlvarez-MartAnez, Antonio; Barba, Pere; Kwon, Mi; MartAn GarcAa-Sancho, Alejandro	Front Immunol. 2022 Jul 12;13:855730. doi: 10.3389/fimmu.2022.855730. eCollection 2022.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
19.	Bennani 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów.	Experience with axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) in patients with secondary CNS involvement: Results from the US lymphoma CAR T consortium	Bennani, N.N.; Maurer, M.J.; Nastoupil, L.J.; Jain, M.D.; Chavez, J.C.; Cashen, A.F.; Dahiya, S.; Lekakis, L.J.; Reagan, P.M.; Oluwole, O.O.; McGuirk, J.P.; Deol, A.; Sehgal, A.R.; Goy, A.; Hill, B.T.; Vu, K.; Andreadis, C.; Munoz, J.; Rapoport, A.P.; Vose, J.M.; Miklos, D.B.; Locke, F.L.; Neelapu, S.S.; Lin, Y.	Blood. 2019;134:
20.	Benoit 2023	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia.	CAR T-Cells for the Treatment of Refractory or Relapsed Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center Retrospective Canadian Study.	Benoit, Aurélie; B Boies, Marie-Hélène; D'Arcy, Nicole; M Garcia, Luciana; Simard, MÃ©lanie; Poirier, Mireille; Delage, Robert; Lortal Canguilhem, Barbara; Doyle, Catherine; Larouche, Jean-François; Couture, FÃ©lix; Lemieux, Christopher	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023 Mar;23(3):203-210. doi: 10.1016/j.clml.2022.12.015. Epub 2022 Dec 30.
21.	Bethge 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia.	Standard-of-care CAR-T cell therapy for large B-cell lymphoma: Real world data Germany	Bethge, W.A.; Holtick, U.; Wagner-Drouet, E.M.; Wulf, G.; Penack, O.; Bonin, M.; Von Tresckow, B.; Stelljes, M.; Baldus, C.D.; Vucinic, V.; Mougiakakos, D.; Topp, M.; Koenecke, C.; Marks, R.; Ayuk, F.; Wolff, D.; Schroers, R.; Beelen, D.; Dreger, P.	Bone Marrow Transplantation. 2021;56:19-20
22.	Beyar Katz 2023	INTERWENCJA	Pacjenci leczeni AXI-CEL lub tisagenlecleucel. Brak odrębnych wyników dla AXI-CEL.	Response rates of extra-nodal diffuse large B cell lymphoma to anti-CD19-CAR T cells: A real word retrospective multicenter study.	Beyar Katz, Ofrat; Perry, Chava; Grisariu-Greenzaid, Sigal; Yehudai-Ofir, Dana; Luttwak, Efrat; Avni, Batia; Zuckerman, Tsila; Sdayoor, Inbal; Stepensky, Polina; Ringelstein-Harlev, Shimrit; Bar-On, Yael; Libster, Diana; Sharvit, Liat; Amit, Odelia; Greenbaum, Uri; Gold, Ronit; Herishanu, Yair; Benyamini, Noam; Avivi, Irit; Ram, Ron	Eur J Haematol. 2023 Mar 25. doi: 10.1111/ejh.13968.
23.	Bommier 2022	INNE	List do wydawcy. Brak innych wyników niż wyniki w publikacji głównej do badania ZUMA-7	Comparing apples and oranges: The ZUMA-7, TRANSFORM and BELINDA trials	Bommier, C.; Lambert, J.; Thieblemont, C.	Hematological Oncology. 2022;40:1090-1093
24.	Brammer 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów.	Cardiovascular Toxicity and Clinical Outcomes Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Infusion (CART) for Lymphoid Malignancies	Brammer, J.E.; Braunstein, Z.; Katapadi, A.; Porter, K.; Biersmith, M.; Guha, A.; Smith, S.A.; Vasu, S.; Haddad, D.; Gumina, R.; William, B.M.; Penza, S.; Saad, A.; Denlinger, N.; Vallakati, A.; Baliga, R.; Binkley, P.; Jaglowski, S.; Addison, D.	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S270

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
25.	Burns 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Comparative review of 30 day non-relapse mortality (NRM) in Bcell lymphomas asTiated with anti-cd19 chimeric antigen receptor t-cells (car-t) from FDA database, clinical studies, and MD Anderson	Burns, E.; Anand, K.; Westin, J.R.; Pingali, S.R.K.; Ensor, J.; Sano, D.; Nastoupil, L.J.; Lee, H.J.; Nieto, Y.; Khouri, I.F.; Samaniego, F.; Parmar, S.; Wang, M.; Hawkins, M.; Adkins, S.; Fayad, L.E.; Steiner, R.E.; Nair, R.; Ahmed, S.; Fowler, N.H.; Neelapu, S.S.; Iyer, S.P.	Blood. 2019;134:
26.	Cappell 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Long-term follow-up of anti-CD19 CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia	Cappell, K.; Sherry, R.M.; Yang, J.C.; Goff, S.L.; Vanasse, D.; McIntyre, L.; Rosenberg, S.A.; Kochenderfer, J.N.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38:
27.	Cappell 2020	POPULACJA	W podgrupie pacjentów z DLBCL pacjenci byli leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy.	Cappell, Kathryn M; Sherry, Richard M; Yang, James C; Goff, Stephanie L; Vanasse, Danielle A; McIntyre, Lori; Rosenberg, Steven A; Kochenderfer, James N	J Clin Oncol. 2020 Nov 10;38(32):3805-3815. doi: 10.1200/JCO.20.01467. Epub 2020 Oct 6.
28.	Casadei 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Real World Evidence of CAR T-Cell Therapies for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Monocentric Experience.	Casadei, Beatrice; Argnani, Lisa; Guadagnuolo, Serafina; Pellegrini, Cinzia; Stefoni, Vittorio; Broccoli, Alessandro; Nanni, Laura; Morigi, Alice; Lolli, Ginevra; Guarino, Maria; Spinardi, Luca; Pierucci, Elisabetta; Fanti, Stefano; Bartoletti, Michele; Dicaldo, Michele; Sabattini, Elena; Bonifazi, Francesca; Zinzani, Pier Luigi	Cancers (Basel). 2021 Sep 24;13(19):4789. doi: 10.3390/cancers13194789.
29.	Cataldo 2023	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	CAR-T: TWO-YEAR OUTCOMES WITH AXICABTAGENE CILOLEUCEL CELLS	Cataldo, E.; Zelante, F.; Chinotti, F.; Del Vecchio, M.; Ladisa, V.; Pantano, C.L.	European Journal of Oncology Pharmacy. 2023;6:9
30.	Chong 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Anti-CD19 CAR-T for treatment of double expressor and double hit large B-cell lymphomas: A single institution real-world analysis	Chong, E.A.; Chong, E.R.; Landsburg, D.J.; Gerson, J.N.; Svoboda, J.; Nasta, S.D.; Barta, S.K.; Garfall, A.L.; Weber, E.; Ruella, M.; Frey, N.V.; Porter, D.L.; Schuster, S.J.	Blood. 2020;136:19-20
31.	Chun 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Observational study evaluating wait time and clinical outcomes in patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who received chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy (T-CT)	Chun, D.; Yin, Y.; Bernhardt, A.; Sanders, L.; Brouwer, E.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
32.	Crombie 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma.	Crombie, Jennifer L; Nastoupil, Loretta J; Redd, Robert; Tang, Kevin; Shouse, Geoffrey; Herrera, Alex F; Chow, Victor A; Shadman, Mazyar; Castaneda Puglianini, Omar; Saucier, Anna; Jacobson, Caron A; Armand, Philippe; Simmons, Gary	Blood Adv. 2021 Sep 28;5(18):3563-3567. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004880.
33.	Cuadrado 2021	INTERWENCJA	Pacjenci leczeni AXI-CEL lub tisagenlecleucem. Brak odrębnych wyników dla AXI-CEL.	Early pet response predicts outcome in large bcell lymphoma patients treated with CD19 CAR-T	Cuadrado, M.; Menne, T.; Petrides, G.; Osborne, W.; Potter, V.; Benjamin, R.; Patten, P.; Yallop, D.; Sanderson, R.; Mulholland, N.; Kuhn, A.	Hematological Oncology. 2021;39:137-138
34.	Dada 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne	Understanding the differences in outcome between CART studies as second-line treatment in aggressive lymphoma.	Dada, Reyad	J Oncol Pharm Pract. 2023 Jan;29(1):183-190. doi: 10.1177/10781552221110806. Epub 2022 Jul 3.
35.	Di Blasi 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Outcome of relapsed/refractory aggressive b-cell lymphoma patients relapsing after anti-CD19 car t-cells and enrolled in the descart french national registry	Di Blasi, R.; Gouill, S.L.; Bachy, E.; Cartron, G.; Beauvais, D.; Le Bras, F.; Gros, F.X.; Choquet, S.; Bories, P.; Feugier, P.; Casasnovas, R.-O.; Bay, J.-O.; Mohty, M.; Joris, M.; Gastinne, T.; Sesques, P.; Tudesq, J.J.; Vercellino, L.; Morschhauser, F.; Gat, E.; Broussais, F.; Houot, R.; Thieblemont, C.	Blood. 2021;138:885
36.	Dolladille 2021	INTERWENCJA	Pacjenci leczeni AXI-CEL lub tisagenlecleucem. Brak odrębnych wyników dla AXI-CEL	Chimeric antigen receptor T-cells safety: A pharmacovigilance and meta-analysis study.	Dolladille, Charles; Ederhy, Stéphanie; Ezine, Emilien; Choquet, Sylvain; Nguyen, Lee S; Alexandre, Joachim; Moslehi, Javid J; Dechartres, Agnès; Salem, Joe-Elie	Am J Hematol. 2021 Sep 1;96(9):1101-1111. doi: 10.1002/ajh.26259. Epub 2021 Jun 23.
37.	Dong 2023	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Outcomes of CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Transformed Nonfollicular Lymphoma.	Dong, Ning; Rubio Lopes-Garcia, Lucía; Viñals, David; Bachmeier, Christina; Shah, Bijal D; Nishihori, Taiga; Khimani, Farhad; Davila, Marco L; Lazaryan, Aleksandr; Pinilla-Ibarz, Javier; Locke, Frederick L; Jain, Michael D; Chavez, Julio C	Transplant Cell Ther. 2023 Mar 5:S2666-6367(23)01131-4. doi: 10.1016/j.jtct.2023.02.021.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
38.	Farooqui 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury After Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy.	Farooqui, Naba; Sy-Go, Janina Paula T; Miao, Jing; Mehta, Ramila; Vaughan, Lisa E; Bennani, N Nora; Wang, Yucai; Bansal, Radhika; Hathcock, Matthew A; Hayman, Suzanne R; Johnston, Patrick B; Villasboas, Jose C; Paludo, Jonas; Ansell, Stephen M; Leung, Nelson; Lin, Yi; Hermann, Sandra M	Mayo Clin Proc. 2022 Jul;97(7):1294-1304. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.05.018.
39.	Feinberg 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy.	Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy (CAR-T) Utilization Patterns for Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Among United States (US) Community Hematologists/Oncologists (CH/OS)	Feinberg, B.; Klink, A.; Schuler, T.; Balanean, MPH., A.; McAllister, L.; Liassou, D.; Gajra, A.; Porter, D.	Value in Health. 2022;25:S322
40.	Filosto S 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy.	Product attributes of axicabtagene ciloleucel (axicel) that asSTiate differentially with efficacy and toxicity in second-line large B-cell lymphoma	Filosto S; Vardhanabhuti S; Canales M; Poire X; Lekakis LJ; De Vos S; Portell CA; Wang Z; To C; Cheng P; et al.	Cancer research. 2022;82:
41.	Fitzgerald 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-world outcomes of elderly patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy	Fitzgerald, L.; Kittai, A.; Nastoupil, L.J.; Waller, A.; Jacobson, C.A.; Saucier, A.; Kamdar, M.K.; Spradley, J.; Denlinger, N.; Chipman, J.; Hu, B.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38:
42.	Folber 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Chimeric antigen receptor t-cell therapy in the czech republic	Folber, F.; Pytlák, R.; Polgřrovř, K.; Sramkova, L.; Ĺřřmek, J.	Bone Marrow Transplantation. 2022;57:138-139
43.	Forero 2020	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Management of patients with aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma after relapse from axicabtagene ciloleucel: Single center real-world experience	Forero, J.V.; Lengerke Diaz, P.A.; Moreno Cortes, E.F.; Melody, M.; Rosenthal, A.C.; Kharfan-Dabaja, M.A.; Castro, J.E.	Blood. 2020;136:43-44

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
44.	Forero-Forero 2023	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Predictors and Management of Relapse to Axicabtagene Ciloleuceł in Patients with Aggressive B-cell Lymphoma.	Forero-Forero, Jose Vicente; Lengerke-Diaz, Paula A; Moreno-Cortes, Eider; Melody, Megan; Rahman, Zaid Abdel; Rosenthal, Allison C; Kharfan-Dabaja, Mohamed A; Castro, Januario E	Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2023 Jan 17;16(2):133-143. doi: 10.1016/j.hemonc.2021.09.001.
45.	Fusaroli 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Post-Marketing Surveillance of CAR-T-Cell Therapies: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database.	Fusaroli, Michele; IsgrÀ, Valentina; Cutroneo, Paola Maria; Ferrajolo, Carmen; Cirillo, Valentina; Del Bufalo, Francesca; Raschi, Emanuel; Poluzzi, Elisabetta; TrifirÀ, Gianluca	Drug Saf. 2022 Aug;45(8):891-908. doi: 10.1007/s40264-022-01194-z. Epub 2022 Jul 12.
46.	Gajra 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Neurological adverse events following CAR-T cell therapy: A real-world analysis of adult patients treated with axicabtagene ciloleuceł or tisagenlecleuceł	Gajra, A.; Zettler, M.E.; Phillips, E.G.; Klink, A.J.; Kish, J.K.; Mehta, S.; Feinberg, B.	Blood. 2019;134:
47.	Gajra 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Neurological adverse events following CAR T-cell therapy: a real-world analysis.	Gajra, Ajeet; Zettler, Marjorie E; Phillips, Eli G Jr; Klink, Andrew J; Jonathan K Kish; Fortier, Stephanie; Mehta, Sonam; Feinberg, Bruce A	Immunotherapy. 2020 Oct;12(14):1077-1082. doi: 10.2217/imt-2020-0161. Epub 2020 Aug 18.
48.	Ghafouri 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni w 2. i kolejnych liniach, brak odrębnych wyników dla pacjentów leczonych w 2. linii	Real-World Experience of Axicabtagene Ciloleuceł and Tisagenlecleuceł for Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas: A Single-Institution Experience.	Ghafouri, Sanaz; Fenerty, Kathleen; Schiller, Gary; de Vos, Sven; Eradat, Herbert; Timmerman, John; Larson, Sarah; Mead, Monica	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Dec;21(12):861-872. doi: 10.1016/j.clml.2021.07.002. Epub 2021 Jul 19.
49.	Ghesquieres 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Early Off-Study Experience of Chimeric Antigen Receptor T Cells in Aggressive Lymphoma: Closer to a Real-World Setting.	Ghesquieres, HervÀ©; Salles, Gilles	J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3085-3087. doi: 10.1200/JCO.20.01134. Epub 2020 Jul 15.
50.	Grant 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Immune Effector Cell-AsSTiated Neurotoxicity Syndrome Following Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Systematic Review	Grant, S.J.; Grimshaw, A.A.; Silberstein, J.; Murdaugh, D.; Wildes, T.M.; Rosko, A.E.; Giri, S.	Transplantation and Cellular Therapy. 2022;28:294-302

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
51.	Gupta 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Acute Kidney Injury and Electrolyte Abnormalities After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	Gupta, Shruti; Seethapathy, Harish; Strohbehn, Ian A; Frigault, Matthew J; O'Donnell, Elizabeth K; Jacobson, Caron A; Motwani, Shveta S; Parikh, Samir M; Curhan, Gary C; Reynolds, Kerry L; Leaf, David E; Sise, Meghan E	Am J Kidney Dis. 2020 Jul;76(1):63-71. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.011. Epub 2020 Jan 20.
52.	Gye 2022	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	A Systematic Review of Health Technology Assessments of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies in Young Compared With Older Patients.	Gye, Amy; Goodall, Stephen; De Abreu Lourenco, Richard	Value Health. 2022 Jan;25(1):47-58. doi: 10.1016/j.jval.2021.07.008. Epub 2021 Aug 28.
53.	Halford 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Axicabtagene Ciloleucel: Clinical Data for the Use of CAR T-cell Therapy in Relapsed and Refractory Large B-cell Lymphoma.	Halford, Zachery; Anderson, Mary Kate; Bennett, Lunawati L	Ann Pharmacother. 2021 Mar;55(3):390-405. doi: 10.1177/1060028020944233. Epub 2020 Jul 22.
54.	Hall 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Clinical Outcomes in Relapsed DLBCL Patients Approved for CAR-T Therapy-A Single-Centre Study	Hall, J.; Haskins, L.; Beverstock, S.; Irvine, D.; Latif, A.-L.	British Journal of Haematology. 2022;197:113-114
55.	Hashmi 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Fever characteristics asSTiated with toxicity and outcome after anti-CD19 CAR T-cell therapy for aggressive lymphoma	Hashmi, H.; Darwin, A.; Bachmeier, C.A.; Chavez, J.; Shah, B.; Ibarz, J.P.; Nishihori, T.; Khimani, F.; Lazaryan, A.; Liu, H.D.; Davila, M.L.; Locke, F.L.; Jain, M.D.	Blood. 2019;134:
56.	Hayne 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Infectious Complications of CAR T-Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma	Hayne, J.; Kubusek, J.; Tosh, P.K.; Bennani, N.N.; Lin, Y.; Ansell, S.; Bisneto, J.V.; Nedved, A.; Paludo, J.; Johnston, P.B.	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S275
57.	Holtzman 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Immune effector cell-asSTiated neurotoxicity syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for lymphoma: predictive biomarkers and clinical outcomes.	Holtzman, Noa G; Xie, Hao; Bentzen, Soren; Kesari, Vivek; Bukhari, Ali; El Chaer, Firas; Lutfi, Forat; Siglin, Jonathan; Hutnick, Elizabeth; Gahres, Natalie; Ruehle, Kathleen; Ahmad, Haroon; Shanholtz, Carl; Kocoglu, Mehmet H; Badros, Ashraf Z; Yared, Jean A; Hardy, Nancy M; Rapoport, Aaron P; Dahiya, Saurabh	Neuro Oncol. 2021 Jan 30;23(1):112-121. doi: 10.1093/neuonc/noaa183.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
58.	Ibrahim 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Cytopenias Following CAR-T Cell Therapy - a Single Center Experience	Ibrahim, U.; Osman, K.	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S260
59.	Inam 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-world clinical features of neurotoxicity complicating CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for high grade lymphoma and management including the off-label use of anakinra	Inam, S.; Mangion, S.A.; Potter, V.; Benjamin, R.; Kuhn, A.; Hadden, R.; Sanderson, R.	Bone Marrow Transplantation. 2020;55:229-230
60.	lovino 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Non-Responsiveness to Immediate Pre CAR-T Treatment Does Not Preclude Response to Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed and Refractory Aggressive B Cell Lymphomas	lovino, L.; Wu, V.; Voutsinas, J.M.; Panaite, L.; Perkins, P.; Kirk, A.; Cearley, A.; Lynch, R.C.; Ujjani, C.S.; Smith, S.D.; Gopal, A.K.; Till, B.G.; Chow, V.A.; Gauthier, J.; Turtle, C.J.; Maloney, D.G.; Shadman, M.	Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:S344
61.	lovino 2022	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia	Predictors of response to axicabtagene-ciloleucel CAR T cells in aggressive B cell lymphomas: A real-world study.	lovino, Lorenzo; Wu, Qian Vicky; Voutsinas, Jenna; Panaite, Lorena; Mullane, Erin; Lynch, Ryan C; Ujjani, Chaitra; Smith, Stephen D; Gopal, Ajay K; Till, Brian G; Milano, Filippo; Chow, Victor; Gauthier, Jordan; Turtle, Cameron J; Maloney, David G; Shadman, Mazyar	J Cell Mol Med. 2022 Dec;26(24):5976-5983. doi: 10.1111/jcmm.17550. Epub 2022 Dec 1.
62.	Jacobs 2022	POPULACJA	Brak dokładnych informacji o linii leczenia	Severity of Cytokine Release Syndrome Influences Outcome After Axicabtagene Ciloleucel for Large B cell Lymphoma: Results from the US Lymphoma CAR-T Consortium.	Jacobs, Miriam T; Jain, Michael D; Gao, Feng; Nastoupil, Loretta J; Spiegel, Jay Y; Lin, Yi; Dahiya, Saurabh; Lunning, Matthew; Lekakis, Lazaros; Reagan, Patrick M; Oluwole, Olalekan O; McGuiRK, Joseph; Deol, Abhinav; Sehgal, Alison; Goy, Andre; Hill, Brian T; Andreadis, Charalambos; Munoz, Javier; Chavez, Julio C; Bennani, N Nora; Rapoport, Aaron P; Vose, Julie M; Miklos, David B; Neelapu, Sattva S; Ghobadi, Armin; Locke, Frederick L	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Oct;22(10):753-759. doi: 10.1016/j.clml.2022.05.004. Epub 2022 May 23.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
63.	Jacobson 2020	POPULACJA	Brak dokładnych informacji o linii leczenia	Outcomes of patients (Pts) in ZUMA-9, a multicenter, open-label study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in relapsed/refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL) for expanded access and commercial out-of-specification (OOS) product	Jacobson, C.A.; Locke, F.L.; Miklos, D.B.; Vose, J.M.; Lin, Y.; Budde, L.E.; Maloney, D.G.; Jaglowski, S.; Riedell, P.A.; Lekakis, L.J.; Perales, M.-A.; Kim, J.J.; Kawashima, J.; Yang, Y.; Rossi, J.M.; Goyal, L.; Neelapu, S.S.	Blood. 2020;136:2-3
64.	Jacobson 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity.	Jacobson, Caron A; Hunter, Bradley D; Redd, Robert; Rodig, Scott J; Chen, Pei-Hsuan; Wright, Kyle; Lipschitz, Mikel; Ritz, Jerome; Kamihara, Yusuke; Armand, Philippe; Nikiforow, Sarah; Rogalski, Michael; Maakaron, Joseph; Jaglowski, Samantha; Maus, Marcela V; Chen, Yi-Bin; Abramson, Jeremy S; Kline, Justin; Budde, Elizabeth; Herrera, Alex; Mei, Matthew; Cohen, Jonathon B; Smith, Stephen D; Maloney, David G; Gopal, Ajay K; Frigault, Matthew J; Acharya, Utkarsh H	J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3095-3106. doi: 10.1200/JCO.19.02103. Epub 2020 Jul 15.
65.	Jacobson 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Highlights in CAR T-Cell Therapy From the 62nd American STIety of Hematology Annual Meeting and Exposition: Commentary	Jacobson, C.A.	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2021;19:19-23
66.	Jacobson 2021	POPULACJA	Większość pacjentów (68%) po co najmniej 3. poprzednich liniach leczenia	Outcomes of Patients (Pts) in ZUMA-9, a Multicenter, Open-Label Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL) for Expanded Access (EA) and Commercial out-of-Specification (OOS) Product	Jacobson, C.A.; Locke, F.L.; Miklos, D.B.; Vose, J.M.; Lin, Y.; Budde, L.E.; Maloney, D.G.; Jaglowski, S.; Riedell, P.A.; Lekakis, L.J.; Perales, M.A.; Kim, J.J.; Kawashima, J.; Yang, Y.; Rossi, J.M.; Goyal, L.; Neelapu, S.S.	Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:S408
67.	Jacobson 2022	POPULACJA	Większość pacjentów (68%) po co najmniej 3. poprzednich liniach leczenia	Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States.	Jacobson, Caron A; Locke, Frederick L; Ma, Long; Asubonteng, Julius; Hu, Zhen-Huan; Siddiqi, Tanya; Ahmed, Sairah; Ghobadi, Armin; Miklos, David Bernard; Lin, Yi; Perales, Miguel-Angel; Lunning, Matthew Alexander; Herr, Megan M; Hill, Brian T; Ganguly, Siddhartha; Dong, Hua; Nikiforow, Sarah; Hooper, Michele; Kawashima, Jun; Xu, Hairong; Pasquini, Marcelo C	Transplant Cell Ther. 2022 Sep;28(9):581.e1-581.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.026. Epub 2022 May 21.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
68.	Jallouk 2023	POPULACJA	Brak odrębnych wyników dla populacji leczonej jedną uprzednią linią leczenia	Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma patients in complete metabolic response.	Jallouk, Andrew P; Gouni, Sushanth; Westin, Jason; Feng, Lei; Mistry, Haleigh; Steiner, Raphael E; James, Jinsu; Noorani, Mansoor; Horowitz, Sandra; Puebla-Osorio, Nahum; Fayad, Luis E; Iyer, Swaminathan P; Hawkins, Misha; Flowers, Christopher R; Ahmed, Sairah; Nastoupil, Loretta J; Kebriaei, Partow; Shpall, Elizabeth J; Neelapu, Sattva S; Nieto, Yago; Strati, Paolo	Haematologica. 2023 Apr 1;108(4):1163-1167. doi: 10.3324/haematol.2022.281954.
69.	Jim 2018	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Patient-reported and neurocognitive outcomes in patients treated with axicabtagene ciloleucel	Jim, H.S.L.; Hoogland, A.I.; Collier, A.; Booth-Jones, M.; Jain, M.D.; Locke, F.L.	Blood. 2018;132:
70.	Jiménez-Galán R. 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real world toxicity and management of chimeric antigen receptor T cell therapies targeting CD19 in patients with haematological malignancies	Jiménez-Galán, R.; Ciudad-Gutierrez, P.; Prado-Mel, E.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2021;28:A70
71.	Johnsrud 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy.	Johnsrud, Andrew; Craig, Juliana; Baird, John; Spiegel, Jay; Muffly, Lori; Zehnder, James; Tamaresis, John; Negrin, Robert; Johnston, Laura; Arai, Sally; Shizuru, Judith; Lowsky, Robert; Meyer, Everett; Weng, Wen-Kai; Shiraz, Parveen; Rezvani, Andrew; Latchford, Theresa; Mackall, Crystal; Miklos, David; Frank, Matthew; Sidana, Surbhi	Blood Adv. 2021 Nov 9;5(21):4465-4475. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004716.
72.	Kato 2022	METODYKA	Nierandomizowane badanie kliniczne	Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma.	Kato, Koji; Makita, Shinichi; Goto, Hideki; Kanda, Junya; Fujii, Nobuharu; Shimada, Kazuyuki; Akashi, Koichi; Izutsu, Koji; Teshima, Takanori; Fukuda, Natsuko; Sumitani, Tokuhito; Sumi, Hiroyuki; Shimizu, Shinji; Kakurai, Yasuyuki; Yoshikawa, Kenji; Tobinai, Kensei; Usui, Noriko; Hatake, Kiyohiko	Int J Clin Oncol. 2022 Jan;27(1):213-223. doi: 10.1007/s10147-021-02033-4. Epub 2021 Oct 1.
73.	Kato 2023	METODYKA	Nierandomizowane badanie kliniczne	A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in Japan: 1-year follow-up and biomarker analysis.	Kato, Koji; Fujii, Nobuharu; Makita, Shinichi; Goto, Hideki; Kanda, Junya; Shimada, Kazuyuki; Akashi, Koichi; Izutsu, Koji; Teshima, Takanori; Fukuda, Natsuko; Sumitani, Tokuhito; Nakamura, Shota; Sumi, Hiroyuki; Shimizu, Shinji; Kakurai, Yasuyuki; Yoshikawa, Kenji; Tobinai, Kensei; Usui, Noriko; Hatake, Kiyohiko	Int J Hematol. 2023 Mar;117(3):409-420. doi: 10.1007/s12185-022-03494-7. Epub 2022 Nov 18.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
74.	Klink 2021	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Real-world treatment with car t-cell therapy of united states (us) patients with large b cell lymphoma (lbcl)	Klink, A.; Savill, K.; Liassou, D.; Chopra, D.; Laney, J.; Gajra, A.	HemaSphere. 2021;5:337
75.	Kotani 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Prediction of toxicity in R/R DLBCL treated with Axicabtagene Cloleucl (19-28z CAR T)	Kotani, H.; Faramand, R.; Lee, S.B.; Yu, B.; Morrissey, D.; Locke, F.L.; Jain, M.D.; Chavez, J.C.; Wang, X.; Mishra, A.; Bachmeier, C.A.; Brentjens, R.J.; Yoo, S.; Park, J.H.; Davila, M.L.	Annals of Oncology. 2019;30:vi82
76.	Kuhnl 2019	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Real-world data of high-grade lymphoma patients treated with CD19 CAR-T in England	Kuhnl, A.; Roddie, C.; Martinez-Cibrian, N.; Menne, T.F.; Linton, K.; Lugthart, S.; Chaganti, S.; Sanderson, R.; Marzolini, M.A.V.; Norman, J.; Osborne, W.; Radford, J.; Robinson, S.; Malladi, R.; Patten, P.E.M.; O'Reilly, M.A.; Saif, M.; Shenton, G.; Bloor, A.; Rowntree, C.J.; Irvine, D.A.; Stewart, O.; Ardavan, A.; Robinson, K.; Pagliuca, A.; Bowles, K.M.; Collins, G.P.; Johnson, R.; McMillan, A.K.	Blood. 2019;134:
77.	Kuhnl 2020	POPULACJA	Brak dokładnych informacji o linii leczenia pacjentów	Outcome of high-grade lymphoma patients treated with cd19 car-t-updated real-world experience in the UK	Kuhnl, A.; Roddie, C.; Tholouli, E.; Menne, T.; Linton, K.; Lugthart, S.; Changanti, S.; Kirkwood, A.; Sanderson, R.; O'Reilly, M.; Norman, J.; Osborne, W.; Patel, A.; Chavda, N.; Malladi, R.; Jones, C.; Patten, P.; Neill, L.; Martinez-Cibrian, N.; Smith, K.; Radford, J.; Robinson, S.; Iyengar, S.; Latif, A.-L.; Burton, C.; Uttenthal, B.; Stewart, O.; Marzolini, M.; Townsend, W.; Ardeszna, K.; Ardavan, A.; Robinson, K.; Pagliuca, T.; Bowles, K.; Collins, G.; Johnson, R.; McMillan, A.	HemaSphere. 2020;4:81-82
78.	Kuhnl 2022	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience.	Kuhnl, Andrea; Roddie, Claire; Kirkwood, Amy A; Tholouli, Eleni; Menne, Tobias; Patel, Amit; Besley, Caroline; Chaganti, Sridhar; Sanderson, Robin; O'Reilly, Maeve; Norman, Jane; Osborne, Wendy; Bloor, Adrian; Lugthart, Sanne; Malladi, Ram; Patten, Piers E M; Neill, Lorna; Martinez-Cibrian, Nuria; Kennedy, Hannah; Phillips, Elizabeth H; Jones, Ceri; Sharplin, Kirsty; El-Sharkawi, Dima; Latif, Anne-Louise; Mathew, Amrith; Uttenthal, Benjamin; Stewart, Orla; Marzolini, Maria A V; Townsend, William; Cwynarski, Kate; Ardeszna, Kirit; Ardavan, Arzhang; Robinson, Kate; Pagliuca, Antonio; Collins, Graham P; Johnson, Roderick; McMillan, Andrew	Br J Haematol. 2022 Aug;198(3):492-502. doi: 10.1111/bjh.18209. Epub 2022 Apr 29.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
79.	Kwon 2021	POPULACJA	Brak dokładnych informacji o linii leczenia pacjentów	Real World of Experience Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma in Spain	Kwon, M.; Bailen, R.; Corral, L.L.; Reguera, J.L.; Iacoboni, G.; Morales, R.H.; Maldonado, V.O.; Oreiro, M.B.; Garcia, A.M.; Cibrian, N.M.; Barba, P.; Delgado, J.; Terol, M.J.; Diez Martin, J.L.	Bone Marrow Transplantation. 2021;56:37-39
80.	Kwon 2023	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma.	Kwon, Mi; Iacoboni, Gloria; Reguera, Juan Luis; Corral, LucÁa LÁpez; Morales, Rafael Hernani; Ortiz-Maldonado, ValentÁn; Guerreiro, Manuel; Caballero, Ana Carolina; DomÁnguez, MarÁa Luisa Guerra; Pina, Jose Maria Sanchez; Mussetti, Alberto; Sancho, Juan Manuel; Bastos-Oreiro, Mariana; Catala, Eva; Delgado, Javier; Henriquez, Hugo Luzardo; Sanz, Jaime; Calbacho, MarÁa; BailÁn, Rebeca; Carpio, Cecilia; Ribera, Jose Maria; Sureda, Anna; Briones, Javier; Hernandez-Boluda, Juan Carlos; CebriÁn, Nuria MartÁnez; Martin, Jose Luis Diez; MartÁn, Alejandro; Barba, Pere	Haematologica. 2023 Jan 1;108(1):110-121. doi: 10.3324/haematol.2022.280805.
81.	Lal 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-world evidence (RWE) study of CAR-T agents in leukemia and lymphoma patients	Lal, L.S.; Blauer-Peterson, C.; Da Costa Byfield, S.; Malin, J.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:
82.	Lambert 2023	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Real-world Experience of Approved Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies Compared to Clinical Trials Data	Lambert, J.; Di Blasi, R.; Rabian, F.; Dourthe, M.-E.; Baruchel, A.; Thieblemont, C.; Boissel, N.; Levy, V.; Picat, M.-Q.; Chevret, S.	HemaSphere. 2023;7:E873
83.	Le Gouill 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	First results of DLBCL patients treated with CAR-T cells and enrolled in Descar-T registry, a French real-life database for car-t cells in hematologic malignancies	Le Gouill, S.; Bachy, E.; Di Blasi, R.; Cartron, G.; Beauvais, D.; Le Bras, F.; Gros, F.-X.; Choquet, S.; Bories, P.; Rubio, M.-T.; Casasnovas, R.-O.; Bounaix, L.; Mohty, M.; Joris, M.; Gastinne, T.; Sesques, P.; Tudesq, J.J.; Morschhauser, F.; Gat, E.; Broussais, F.; Thieblemont, C.; Houot, R.	HemaSphere. 2021;5:65
84.	Le Souder 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Safety profile of CAR T-cell therapy: Study of patients treated at the Montpellier University Hospital	Le Souder, C.; Bres, V.; Litovsky, J.; De Joma, R.; Quintard, A.; Hillaire-Buys, D.; Faillie, J.L.	Fundamental and Clinical Pharmacology. 2021;35:73-74

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
85.	Liu 2021	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego.	Use of chimeric antigen receptor t cell therapies in patients with large b-cell lymphoma in the real-world setting: Systematic literature review	Liu, F.F.; Hofer, K.; Ardekani, G.S.; Parker, C.	HemaSphere. 2021;5:562
86.	Locke 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-World Outcomes of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Impact of Age and Specific Organ Dysfunction	Locke, F.L.; Jacobson, C.; Ma, L.; Dong, H.; Hu, Z.-H.; Siddiqi, T.; Ahmed, S.; Ghobadi, A.; Miklos, D.B.; Lin, Y.; Perales, M.-A.; Lunning, M.A.; Herr, M.M.; Hill, B.T.; Ganguly, S.; Mirza, A.-S.; Nikiforow, S.; Xu, H.; Pasquini, M.C.	Blood. 2021;138:530
87.	Locke 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia	Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) for the treatment of large Bcell lymphoma (LBCL) by race and ethnicity	Locke, F.L.; Siddiqi, T.; Jacobson, C.A.; Ghobadi, A.; Ahmed, S.; Miklos, D.B.; Perales, M.-A.; Munoz, J.; Logan, B.; Hu, Z.-H.; Miao, H.H.; Singh, K.; Shah, J.; Xu, H.; Pasquini, M.C.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
88.	Mackenzie 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	High-grade neurological toxicity following CD19 car-t therapy: Outcomes from a single centre experience	Mackenzie, S.; Neill, L.; Lynch, D.; Saloojee, Z.; Marzolini, M.; Rees, J.; Hyare, H.; Chandratheva, A.; Sanchez, E.; Ardeschna, K.; Townsend, W.; Cwynarski, K.; Hughes, C.; Mure, L.; Sablayan, J.; Peggs, K.; Roddie, C.; O'Reilly, M.	HemaSphere. 2020;4:699
89.	Maillet 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Evaluation of mid-term (6-12 months) neurotoxicity in B-cell lymphoma patients treated with CAR T cells: a prospective cohort study.	Maillet, Didier; Belin, Catherine; Moroni, Christine; Cuzzubbo, Stefania; Ursu, Renata; Sirven-Villaros, Lila; Di Blasi, Roberta; Thieblemont, Catherine; Carpentier, Antoine F	Neuro Oncol. 2021 Sep 1;23(9):1569-1575. doi: 10.1093/neuonc/noab077.
90.	Maloney 2019	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego.	Systematic literature review of the clinical evidence in relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma	Maloney, D.G.; Liu, F.F.; Nientker, L.; Alleman, C.; Hutton, B.; Garcia, J.	Blood. 2019;134:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
91.	Maziarz 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	REAL-WORLD HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION AND COSTS ASSIATED WITH TISAGENLECLEUCEL AND AXICABTAGENE CILOLEUCEL AMONG PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: AN ANALYSIS OF HOSPITAL DATA	Maziarz, R.; Yang, H.; Liu, Q.; Zhao, J.; Lee, S.; Dalal, A.; Lim, S.; Bollu, V.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2021;27:S37-S38
92.	McBride 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-world versus clinical trial CAR T outcomes among patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma	McBride, K.; Snyder, S.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:413
93.	Melody 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Single-Center Experience of Axicabtagene Ciloleucel CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma	Melody, M.; Rahman, Z.A.; Ernesto, A.; Gannon, N.; Roy, V.; Sher, T.; Ailawadhi, S.; Foran, J.; Dabaja, M.K.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:S267-S268
94.	Melody 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Risk of Thrombosis in CAR T-Cell Therapy Recipients	Melody, M.; Gandhi, S.; Saunders, H.; Abdel-Rahman, Z.; Hastings, J.; Diaz, P.L.; Truong, T.; Hathcock, M.; Khurana, A.; Johnston, P.B.; Ansell, S.; Bennani, N.N.; Paludo, J.; Bisneto, J.V.; Wang, Y.; Rosenthal, A.; Foran, J.; Ayala, E.; Murthy, H.; Roy, V.; Castro, J.E.; Lin, Y.; Kharfan-Dabaja, M.A.	Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:S416
95.	Melody 2022	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia	Incidence of thrombosis in relapsed/refractory B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel: Mayo Clinic experience.	Melody, Megan; Gandhi, Sangeetha; Saunders, Hollie; Abdel-Rahman, Zaid; Hastings, Jacquelyn; Lengerke Diaz, Paula; Gannon, Nicole; Truong, Tuan; Hathcock, Matthew; Khurana, Arushi; Johnston, Patrick; Ansell, Stephen; Bennani, Nora; Paludo, Jonas; Bisneto, Jose Villasboas; Wang, Yucai; Rosenthal, Allison; Foran, James; Ayala, Ernesto; Murthy, Hemant S; Roy, Vivek; Castro, January E; Lin, Yi; Kharfan-Dabaja, Mohamed A	Leuk Lymphoma. 2022 Jun;63(6):1363-1368. doi: 10.1080/10428194.2022.2030475. Epub 2022 Feb 3.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
96.	Meng 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and L1STabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Meng, Jun; Wu, XiaoQin; Sun, Zhen; Xun, RenDe; Liu, MengSi; Hu, Rui; Huang, JianChao	Front Oncol. 2021 Jul 26;11:698607. doi: 10.3389/fonc.2021.698607. eCollection 2021.
97.	Mian 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Outcomes and factors impacting use of axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from an intention-to-treat analysis.	Mian, Agrima; Wei, Wei; Winter, Allison M; Khouri, Jack; Jagadeesh, Deepa; Anwer, Faiz; Gerd, Aaron T; Dean, Robert M; Sobecks, Ronald; Pohlman, Brad; Hamilton, Betty K; Majhail, Navneet S; Hill, Brian T	Leuk Lymphoma. 2021 Jun;62(6):1344-1352. doi: 10.1080/10428194.2020.1864349. Epub 2020 Dec 29.
98.	Mirza 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Incidence and Management of Effusions during CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Receptor Therapy in B-Cell Lymphoma: A Single Institution Experience	Mirza, A.-S.; Hashmi, H.; Darwin, A.; Garcia, F.; Kommalapati, A.; Logothetis, C.; Bachmeier, C.A.; Chavez, J.C.; Shah, B.D.; Pinilla-Ibarz, J.; Khimani, F.; Lazaryan, A.; Liu, H.; Davila, M.L.; Nishihori, T.; Locke, F.L.; Jain, M.D.	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S265-S266
99.	Mirza 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Incidence and Management of Effusions Before and After CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma.	Mirza, Abu-Sayeed; Kumar, Ambuj; Hashmi, Hamza; Garcia, Franco; Logothetis, Constantine N; Darwin, Alicia; Faramand, Rawan; Reid, Kayla; Bachmeier, Christina; Chavez, Julio C; Shah, Bijal; Pinilla-Ibarz, Javier; Khimani, Farhad; Lazaryan, Aleksandr; Liu, Hien; Davila, Marco L; Nishihori, Taiga; Locke, Frederick L; Jain, Michael D	Transplant Cell Ther. 2021 Mar;27(3):242.e1-242.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.025. Epub 2020 Dec 27.
100.	Monai 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Complications and supportive therapy of CAR T-cell therapies for lymphoma patients: A retrospective analysis in a single centre	Monai, N.; Jeker, B.; Kronig, M.N.; Reusser, I.; Haslebacher, C.; Sendi Stamm, S.; Bacher, U.; Daskalakis, M.; Hirzel, C.; Pabst, T.; Novak, U.	Swiss Medical Weekly. 2022;152:21S
101.	Monfrini 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	REAL LIFE EXPERIENCE WITH COMMERCIAL CAR-T CELLS FOR LYMPHOMA PATIENTS: EARLY EXPANSION KINETIC PREDICTS DISEASE RESPONSE AND SURVIVAL	Monfrini, C.; Aragona, V.; Magni, M.; Stella, F.; Vella, C.; Nanetti, F.; Fardella, E.; Chiappella, A.; Doderio, A.; Guidetti, A.; Pennisi, M.; Carniti, C.; Corradini, P.	Haematologica. 2022;107:52-53

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
102.	Moore 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	New and emerging therapies for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma.	Moore, Donald C; Peery, Matthew R; Tobon, Katherine A; Raheem, Farah; Hwang, Grace S; Alhennawi, Lin; Hughes, Mitchell E	J Oncol Pharm Pract. 2022 Dec;28(8):1848-1858. doi: 10.1177/10781552221096165. Epub 2022 Apr 26.
103.	Mussetti 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne iebędące przeglądem systematycznym	Second-line CAR T cells for lymphomas	Mussetti, A.; Sureda, A.	The Lancet. 2022;399:2247-2249
104.	NA 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem niniejszej analizy.	Erratum: Axicabtagene ciloleucel in vivo expansion and treatment outcome in aggressive B-cell lymphoma in a real-world setting. Blood Adv. ((2021) 5:11 (2523-2527) DOI: 10.1182/bloodadvances.202003959)	NA	Blood Advances. 2022;6:6075
105.	Naqvi 2022	KOMPARATOR	Porównanie z 2 innymi CAR-T	Anti-CD19 chimeric antigenic receptor T cell as a second-line therapy for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma	Naqvi, S.A.A.; Asghar, N.; Sipra, Q.U.A.R.; Paludo, J.; Riaz, I.B.; Husnain, M.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
106.	Papadouli 2020	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	EMA Review of Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	Papadouli, Irene; Mueller-Berghaus, Jan; Beuneu, Claire; Ali, Sahra; Hofner, Benjamin; Petavy, Frank; Tzogani, Kyriaki; Miermont, Anne; Norga, Koenraad; Kholmanskikh, Olga; Leest, Tim; Schuessler-Lenz, Martina; Salmonson, Tomas; Gisselbrecht, Christian; Garcia, Jordi Llinares; Pignatti, Francesco	Oncologist. 2020 Oct;25(10):894-902. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0646. Epub 2020 Apr 27.
107.	Pasqui 2022	METODYKA	Przegląd systematyczny prezentujący 3 badania dla CAR-T, w tym dla AXI-CEL (brak porównania między poszczególnymi CAR-T)	CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review.	Pasqui, Daniel M; Latorraca, Carolina D O C; Pacheco, Rafael L; Riera, Rachel	Eur J Haematol. 2022 Dec;109(6):601-618. doi: 10.1111/ejh.13851. Epub 2022 Sep 18.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
108.	Pasquini 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US)	Pasquini, M.C.; Locke, F.L.; Herrera, A.F.; Siddiqi, T.; Ghobadi, A.; Komanduri, K.V.; Hu, Z.-H.; Dong, H.; Hematti, P.; Nikiforow, S.; Steinert, P.; Purdum, A.; Horowitz, M.M.; Hooper, M.; Kawashima, J.; Jacobson, C.A.	Blood. 2019;134:
109.	Patel 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	CD-19 CART therapy and orthostatic hypotension: a single center retrospective cohort study	Patel, A.; Levenson, J.; Huang, Z.; Agha, M.; Dorritie, K.	Cardio-Oncology. 2022;8:
110.	Perales 2022	METODYKA	Analiza efektywności kosztowej AXI-CEL	The Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy in Patients with Large B-Cell Lymphoma in the United States: An Economic Evaluation of the ZUMA-7 Trial.	Perales, Miguel-Angel; Kuruville, John; Snider, Julia Thornton; Vadgama, Sachin; Blissset, Rob; El-Moustaid, Fadoua; Smith, Nathaniel J; Patel, Anik R; Johnston, Patrick B	Transplant Cell Ther. 2022 Nov;28(11):750.e1-750.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.010. Epub 2022 Aug 12.
111.	Perales 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Role of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Second-Line Large B Cell Lymphoma: Lessons from Phase 3 Trials. An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy.	Perales, Miguel-Angel; Anderson, Larry D Jr; Jain, Tania; Kenderian, Saad S; Oluwole, Olalekan O; Shah, Gunjan L; Svoboda, Jakub; Hamadani, Mehdi	Transplant Cell Ther. 2022 Sep;28(9):546-559. doi: 10.1016/j.jtct.2022.06.019. Epub 2022 Jun 26.
112.	Quinn 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Neurotoxicity of axicabtagene ciloleucel and long-term outcomes-in a minority rich, ethnically diverse real world cohort	Quinn, R.; Thakkar, A.; Zareef, S.; Elkind, R.; Wright, K.; Fehn, K.; Sakalian, S.; Abreu, M.; De Castro, A.; Mustafa, J.; Khatun, F.; Lombardo, A.; Nugent, L.T.; Gritsman, K.; Goldfinger, M.; Kornblum, N.; Shastri, A.; Mantzaris, I.; Rodriguez, L.B.; Zhang, L.; McNeill, K.; Michell, E.; Milstein, M.; Verma, A.; Braunschweig, I.; Sica, R.A.	Blood. 2021;138:4842

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
113.	Rabinovich 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Elevated LDH greater than 400Å U/L portends poorer overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CD19 CAR-T cell therapy in a real world multi-ethnic cohort.	Rabinovich, Emma; Pradhan, Kith; Sica, R Alejandro; Bachier-Rodriguez, Lizamarie; Mantzaris, Ioannis; Kornblum, Noah; Shastri, Aditi; Gritsman, Kira; Goldfinger, Mendel; Verma, Amit; Braunschweig, Ira	Exp Hematol Oncol. 2021 Dec 9;10(1):55. doi: 10.1186/s40164-021-00248-9.
114.	Ram 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	A comprehensive toxicity and efficacy analysis of different bridging therapies prior to anti CD19-CAR-T cell therapy in patients with DLBCL-a national multi-center cohort study	Ram, R.; Grisariu, S.; Shargian-Alon, L.; Yehudai-Ofir, D.; Avivi, I.; Gutfeld, O.; Stepensky, P.; Zuckerman, T.; Yeshurun, M.; Amit, O.; Avni, B.; Gurion, R.; Bar-On, Y.; Beyar-Katz, O.; Gold, R.; Ringelstein, S.; Levi, I.; Porges, T.; Perry, C.	Blood. 2021;138:1733
115.	Riedell 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Patterns of Use, Outcomes, and Resource Utilization among Recipients of Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas.	Riedell, Peter A; Hwang, Wei-Ting; Nastoupil, Loretta J; Pennisi, Martina; McGuirk, Joseph P; Maziarz, Richard T; Bachanova, Veronika; Oluwole, Olalekan O; Brower, Jamie; Flores, Oscar A; Ahmed, Nausheen; Schachter, Levanto; Bharucha, Kharmen; Dholaria, Bhagirathbhai R; Schuster, Stephen J; Perales, Miguel-Angel; Bishop, Michael R; Porter, David L	Transplant Cell Ther. 2022 Oct;28(10):669-676. doi: 10.1016/j.jtct.2022.07.011. Epub 2022 Jul 16.
116.	Sancho 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the real world setting in Spain	Sancho, J.-M.; Bastos-Oreiro, M.; Oarbeascoa, G.; Rojas, R.M.M.; Catala, E.; Serrano, J.D.; Mussetti, A.; Sanz, J.; Calbacho, M.; Bailen, R.; Briones, J.; Boluda, J.C.H.; Garcia-Sancho, A.M.; Diez-Martin, J.L.; Barba, P.	Blood. 2021;138:1742
117.	Sanderson 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Car-t toxicity management and steroid use in high-grade b-cell lymphoma: Impact on real-world survival outcomes in the uk	Sanderson, R.; Kuhn, A.; Tholouli, E.; Menne, T.F.; Patel, A.; Chaganti, S.; Besley, C.; Nicholson, E.; Latif, A.-L.; Jones, C.; Rubio, L.; Stenson, C.; Mathew, A.; Sharplin, K.; Bazin, J.; Neill, L.; Cheok, K.P.L.; Jalowiec, K.A.A.; Roddie, C.; O'Reilly, M.A.	Blood. 2021;138:531
118.	Sanderson 2022	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny dostępny wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	CO152 Clinical Predictors of Axicabtagene Ciloleucel (AXI-CEL) Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (R/R LBCL): A Systematic Literature Review (SLR) and Meta-Analysis	Sanderson, R.; Munoz, J.; Wang, Y.; Kanters, S.; Limbrick-Oldfield, E.; Miao, H.; Spooner, C.; Baro, E.; Xu, H.; Jacobson, C.	Value in Health. 2022;25:S47-S48

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
119.	Sano 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (AXI-CEL) in older patients: Results from the us lymphoma CAR-T consortium	Sano, D.; Lekakis, L.; Feng, L.; Nastoupil, L.J.; Jain, M.D.; Spiegel, J.Y.; Dahiya, S.; Lin, Y.; Ghobadi, A.; Lunning, M.; Hill, B.T.; Reagan, P.; Oluwole, O.; McGuiirk, J.; Sehgal, A.; Deol, A.; Charalambos, A.; Goy, A.H.; Munoz, J.; Cashen, A.; Bennani, N.N.; Rapoport, A.P.; Vose, J.M.; Miklos, D.B.; Locke, F.L.; Neelapu, S.S.	Hematological Oncology. 2019;37:304-305
120.	Sauter 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	EXABS-213-CT DEBATE: CAR T-Cell or Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Relapsed LBCL-Pro ASCT	Sauter, C.S.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22:S106-S107
121.	Savill 2021	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów będących przedmiotem niniejszej analizy	Real-world treatment of patients with large B-cell lymphoma in the United States with chimeric antigen receptor T-cell therapy	Savill, K.M.Z.; Klink, A.J.; Liassou, D.; Chopra, D.; Laney, J.; Gajra, A.	Blood. 2021;138:4096
122.	Sesques 2020	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia	Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center.	Sesques, Pierre; Ferrant, Emmanuelle; Safar, Violaine; Wallet, Florent; Tordo, Jérôme; Dhomps, Anthony; Karlin, Lionel; Brisou, Gabriel; Vercasson, Marie; Hospital-Gustem, Carole; Schwiertz, Valérie; Ranchon, Florence; Rioufol, Catherine; Choquet, Marion; Sujobert, Pierre; Ghergus, Dana; Bouafia, Fadhela; Golfier, Camille; Lequeu, Helène; Lazareth, Anne; Novelli, Silvana; Devic, Perrine; Traverse Glehen, Alexandra; Viel, Sébastien; Venet, Fabienne; Mialou, Valérie; Hequet, Olivier; Chauchet, Adrien; Arkam, Yazid; Nicolas-Virelizier, Emmanuelle; Peyrade, Frederic; Cavalieri, Doriane; Ader, Florence; Ghesquieres, Hervé; Salles, Gilles; Bachy, Emmanuel	Am J Hematol. 2020 Nov;95(11):1324-1333. doi: 10.1002/ajh.25951. Epub 2020 Aug 25.
123.	Seyedin 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Chimeric antigen receptor T-cell therapy treatment patterns: A retrospective cohort analysis of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients in the US	Seyedin, R.; Snider, J.T.; Rajagopalan, K.; Wade, S.W.; Gergis, U.	Blood. 2021;138:1424

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
124.	Shapiro 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni w 1. i kolejnych liniach leczenia (brak odrębnej analizy dla pacjentów leczonych w 2. linii leczenia)	Safety of axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in an elderly intercity population.	Shapiro, Lauren C; Mustafa, Jennat; Lombardo, Amanda; Khatun, Fariha; Joseph, Felisha; Gillick, Kailyn; Naik, Anjali; Elkind, Richard; Abreu, Michelly; Fehn, Karen; de Castro, Alyssa; Pradhan, Kith; Binakaj, Donika; Nelson, Randin; Paroder, Monika; Uehlinger, Joan; Gritsman, Kira; Alejandro Sica, R; Kornblum, Noah; Shastri, Aditi; Mantzaris, Ioannis; Bachier-Rodriguez, Lizamarie; Verma, Amit; Braunschweig, Ira; Goldfinger, Mendel	Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1761-1763. doi: 10.1038/s41409-021-01280-3. Epub 2021 Apr 12.
125.	Shargian 2022	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny i metaanaliza w formie abstraktu konferencyjnego	CAR-T VS. STANDARD OF CARE AS SECOND LINE TREATMENT FOR LARGE B CELL LYMPHOMA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	Shargian, L.; Raanani, P.; Yeshurun, M.; Gafer-Gvili, A.; Gurion, R.	HemaSphere. 2022;6:2562-2563
126.	Shouse 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni w 1. i kolejnych liniach leczenia (brak odrębnej analizy dla pacjentów leczonych w 2. linii leczenia)	Impact of comorbidities on outcomes and toxicity in patients treated with car t-cell therapy for diffuse large b cell lymphoma (DLBCL): A multicenter rwe study	Shouse, G.; Kaempf, A.; Yashar, D.; Sigmund, A.M.; Smilnak, G.; Bair, S.M.; Mian, A.; Fitzgerald, L.; Bajwa, A.; Jaglowski, S.; Bailey, N.; Shadman, M.; Patel, K.; Stephens, D.M.; Kamdar, M.; Hill, B.T.; Gauthier, J.; Karmali, R.; Kittai, A.S.; Danilov, A.V.	Blood. 2021;138:529
127.	Shouval 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	and CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy in Large B-Cell Lymphoma	Shouval, R.; Alarcon Tomas, A.; Fein, J.A.; Flynn, J.; Markovits, E.; Mayer, S.; Afuye, A.O.; Alperovich, A.; Anagnostou, T.; Batlevi, C.L.; Dahi, P.B.; Devlin, S.M.; Fingrut, W.; Giral, S.A.; Lin, R.J.; Salles, G.; Sauter, C.S.; Scordo, M.; Shah, G.L.; Shah, N.; Scherz Shouval, R.; van den Brink, M.; Perales, M.-A.; Palomba, M.L.	Blood. 2021;138:710
128.	Sohlbach 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Cd19-cart (Axicabtagene Ciloleucel) in patients with highly refractory diffuse large b-cell lymphoma-a single center experience	Sohlbach, K.; Mack, E.; Trenker, C.; SchÄpfer, J.; Flommersfeld, S.; Grgic, I.; Neubauer, A.; Burchert, A.	HemaSphere. 2020;4:1007

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
129.	Spanjaart 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	POPULATION-BASED REAL WORLD RESULTS OF CD19-DIRECTED CAR T-CELL THERAPY FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY LARGE B-CELL LYMPHOMA: A DUTCH CAR T-CELL TUMORBOARD EXPERIENCE	Spanjaart, A.M.; Pennings, E.; Mutsaers, P.; Van Dorp, S.; Jak, M.; Van Doesem, J.; De Boer, J.; Vermaat, J.; Sijs-Szabo, A.; Van Der Poel, M.; Kuipers, I.; Chamuleau, M.; Nijhof, I.; Minnema, M.; Lugtenburg, P.; Van Meerten, T.; Kersten, M.J.	HemaSphere. 2022;6:2564-2565
130.	Spiegel 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Long-term outcomes of patients with large B-cell lymphoma treated with standard-of-care axicabtagene ciloleucel: Results from the us lymphoma CAR-T cell consortium	Spiegel, J.Y.; Jain, M.D.; Nastoupil, L.; Tamaresis, J.; Ghobadi, A.; Lin, Y.; Lekakis, L.J.; Reagan, P.M.; Oluwole, O.O.; McGuirk, J.P.; Deol, A.; Sehgal, A.R.; Goy, A.H.; Hill, B.T.; Andreadis, C.; Muñoz, J.; Ulrickson, M.L.; Westin, J.R.; Chavez, J.C.; Jacobs, M.T.; Bennani, N.N.; Rapoport, A.P.; Vose, J.M.; Miklos, D.B.; Neelapu, S.S.; Locke, F.L.; Dahiya, S.; Lunning, M.A.	Blood. 2021;138:3826
131.	Steiner 2022	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia	Cardiovascular events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy for aggressive B-cell lymphoma.	Steiner, Raphael E; Banchs, Jose; Koutroumpakis, Efstratios; Becnel, Melody; Gutierrez, Cristina; Strati, Paolo; Pinnix, Chelsea C; Feng, Lei; Rondon, Gabriela; Claussen, Catherine; Palaskas, Nicolas; Karimzad, Kaveh; Ahmed, Sairah; Neelapu, Sattva S; Shpall, Elizabeth; Wang, Michael; Vega, Francisco; Westin, Jason; Nastoupil, Loretta J; Deswal, Anita	Haematologica. 2022 Jul 1;107(7):1555-1566. doi: 10.3324/haematol.2021.280009.
132.	Tariq 2021	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny i metaanaliza w formie abstraktu konferencyjnego.	Safety of anti-cd-19 chimeric antigen receptor t-cell therapy in the older population with diffuse large b cell lymphoma: A meta-analysis	Tariq, A.; Katiyar, V.; Aijaz, T.	Blood. 2021;138:4814
133.	Ter-Zakarian A. Yeung P. Hurley M. Hamdan A. Goodman A. Tzachanis D. 2021	POPULACJA	Pacjenci z różnymi nowotworami. Brak odrębnych wyników dla pacjentów z DLBCL lub HGBL leczonych AXI-CEL w 2. linii leczenia	CAR-T Cell Therapy Outcomes: The UCSD Experience	Ter-Zakarian, A.; Yeung, P.; Hurley, M.; Hamdan, A.; Goodman, A.; Tzachanis, D.	Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:S212-S213

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
134.	Thakkar 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni w 1. i kolejnych liniach leczenia (brak odrębnej analizy dla pacjentów leczonych w 2. linii leczenia)	Patterns of leukocyte recovery predict infectious complications after CD19 CAR-T cell therapy in a real-world setting.	Thakkar, Astha; Cui, Zhu; Peeke, Stephen Zachary; Shah, Nishi; Pradhan, Kith; Lombardo, Amanda; Khatun, Fariha; Mustafa, Jennat; De Castro, Alyssa; Gillick, Kailyn; Joseph, Felisha; Naik, Anjali; Rahman, Shafia; D'Aiello, Angelica; Elkind, Richard; Sakalian, Susan; Fehn, Karen; Wright, Karen; Abreu, Michelly; Townsend-Nugent, Latoya; Chambers, Nicole; Mathew, Rosmi; Binakaj, Donika; Nelson, Randin; Palesi, Carlo; Paroder, Monika; Uehlinger, Joan; Wang, Yanhua; Shi, Yang; Zang, Xingxing; Wang, Hao; Nishimura, Christopher; Ren, Xiaoxin; Steidl, Ulrich G; Gritsman, Kira; Janakiram, Murali; Komblum, Noah; Derman, Olga; Mantzaris, Ioannis; Shastri, Aditi; Bartash, Rachel; Puius, Yoram; McCort, Margaret; Goldfinger, Mendel; Bachier-Rodriguez, Lizamarie; Verma, Amit; Braunschweig, Ira; Sica, R Alejandro	Stem Cell Investig. 2021 Sep 6;8:18. doi: 10.21037/sci-2021-008. eCollection 2021.
135.	Thieblemont 2019	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia	Real-world results on CD19 car tcell for 60 french patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma included in a temporary authorization for use program	Thieblemont, C.; Le Gouill, S.; Di Blasi, R.; Cartron, G.; Morschhauser, F.; Bachy, E.; Paillassa, J.; Bernard, S.; Tessoulin, B.; Gastine, T.; Fegueux, N.; Kanouni, T.; Manier, S.; Sesques, P.; Houot, R.; Haouin, C.; Tilly, H.; Salles, G.	Hematological Oncology. 2019;37:301
136.	Thuresson 2020	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia	A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	Thuresson, P.-O.; Vander Velde, N.; Gupta, P.; Talbot, J.	Advances in Therapy. 2020;37:4877-4893
137.	Vlachou 2023	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T Cell Therapy for Aggressive B CELL LYMPHOMAS OR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: INCIDENCE AND MANAGEMENT OF TOXICITY IN THE REAL-WORLD SETTING	Vlachou, M.; Tzannou, I.; Chatzidimitriou, G.; Papadopoulou, V.; Stathopoulou, P.; Stamatou, G.; Sakka, A.; Tsonis, I.; Karakasis, D.; Baltadakis, I.	European Journal of Oncology Pharmacy. 2023;6:20

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
138.	Waldron 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	A Retrospective Review of the First 15 Months of the CAR-T Program from the Princess Margaret Cancer Centre, Canada	Waldron, C.; Winter, A.; Prica, A.; Crump, M.; Kuruvilla, J.; Kukreti, V.; Kridel, R.; Law, A.D.; Pasic, I.; Saibil, S.; Landego, I.; Lam, W.; Bautista, R.; Al-Shaibani, E.; Chen, C.; Bhella, S.	Current Oncology. 2022;29:10003
139.	Wang 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-world safety and effectiveness of axicabtagene ciloleucel in patients with diffuse large B cell lymphoma	Wang, M.; Datta, D.; Rubin, B.; Patel, A.; Vashisht, R.; Belov, A.; Whitaker, B.; Anderson, S.; Butte, A.	Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2021;109:S50
140.	Wang 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Patient-Reported Symptom and Functioning Status during the First 12 Months after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematologic Malignancies.	Wang, Xin Shelley; Srour, Samer A; Whisenant, Meagan; Subbiah, Ishwaria M; Chen, Tsun Hsuan; Ponce, Darcy; Gonzalez, Araceli Garcia; Kamal, Mona; Mendoza, Tito; Cleland, Charles S; Kebriaei, Partow; Neelapu, Sattva S; Rezvani, Katayoun; Ahmed, Sairah; Shpall, Elizabeth	Transplant Cell Ther. 2021 Nov;27(11):930.e1-930.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2021.07.007. Epub 2021 Jul 12.
141.	Wong 2020	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-world data from Kings College Hospital: Infection complications post CAR-T treatment in high-grade B cell non-hodgkin lymphoma	Wong, S.M.; Shah, M.; Inam, S.; Kuhn, A.; Sanderson, R.	Bone Marrow Transplantation. 2020;55:237
142.	Wu 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel Administration in Lymphoma Patients With Secondary CNS Involvement: A Systematic Review.	Wu, XiaoQin; Zhang, XinYue; Xun, RenDe; Liu, MengSi; Sun, Zhen; Huang, JianChao	Front Immunol. 2021 Jul 5;12:693200. doi: 10.3389/fimmu.2021.693200. eCollection 2021.
143.	Wudhikam 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Outcomes of aggressive B cell lymphoma patients with no evidence of measurable disease at the time of CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy: The experience from the CAR T cell consortium	Wudhikam, K.; Tomas, A.A.; Brower, J.; Bachanova, V.; Maziarz, R.T.; McGuirk, J.P.; Nastoupil, L.; Porter, D.L.; Riedell, P.A.; Perales, M.-A.	Blood. 2021;138:2843

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
144.	Wudhikam 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Low toxicity and excellent outcomes in patients with DLBCL without residual lymphoma at the time of CD19 CAR T-cell therapy.	Wudhikam, Kitsada; Alarcon Tomas, Ana; Flynn, Jessica R; Devlin, Sean M; Brower, Jamie; Bachanova, Veronika; Nastoupil, Loretta J; McGuirok, Joseph P; Maziarz, Richard T; Oluwole, Olalekan O; Schuster, Stephen J; Porter, David L; Bishop, Michael R; Riedell, Peter A; Perales, Miguel-Angel	Blood Adv. 2022 Nov 10: bloodadvances.2022008294. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008294.
145.	Xia 2022	INTERWENCJA	Pacjenci leczeni różnymi CAR-T. Brak odrębnych wyników dla AXI-CEL.	Cytopenias following anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic analysis for contributing factors	Xia, Y.; Zhang, J.; Li, J.; Zhang, L.; Li, J.; Fan, L.; Chen, L.	Annals of Medicine. 2022;54:2951-2965
146.	Yamshon 2022	INNE	Komentarz dotyczący badań RWD.	Real world CAR T cell data in diffuse large B-cell lymphoma: hitting a moving target	Yamshon, S.; Jing-Mei, H.	Leukemia and Lymphoma. 2022;63:2019-2020
147.	Yassine 2020	POPULACJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych AXI-CEL w 2. linii leczenia	Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials.	Yassine, Farah; Iqbal, Madiha; Murthy, Hemant; Kharfan-Dabaja, Mohamed A; Chavez, Julio C	Curr Res Transl Med. 2020 Nov;68(4):159-170. doi: 10.1016/j.retram.2020.05.005. Epub 2020 Aug 15.
148.	Yegya-Raman 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma: Is There an AsStiation with Bridging Radiotherapy?	Yegya-Raman, N.; Wright, C.M.; Zhang, S.; Baron, J.; LaRiviere, M.J.; Gerson, J.N.; Nasta, S.D.; Barta, S.; Chong, E.A.; Landsburg, D.J.; Svoboda, J.; Schuster, S.; Xiao, Y.; Maity, A.; Paydar, I.; Plataras, J.P.	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2022;114:S84-S85
149.	Ying 2022	POPULACJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych AXI-CEL w 2. linii leczenia	Effectiveness and Safety of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cell Immunotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis	Ying, Z.; Song, Y.; Zhu, J.	Frontiers in Pharmacology. 2022;13:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
150.	Zettler 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-world analysis of adverse events associated with car T-cell therapy among adults age ≥65 years	Zettler, M.E.; Feinberg, B.A.; Phillips, E.G.; Klink, A.J.; Mehta, S.; Gajra, A.	Blood. 2019;134:
151.	Zettler 2021	POPULACJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych AXI-CEL w 2. linii leczenia	Real-world adverse events associated with CAR T-cell therapy among adults age ≥65 years.	Zettler, Marjorie E; Feinberg, Bruce A; Phillips, Eli G Jr; Klink, Andrew J; Mehta, Sonam; Gajra, Ajeet	J Geriatr Oncol. 2021 Mar;12(2):239-242. doi: 10.1016/j.jgo.2020.07.006. Epub 2020 Aug 11.
152.	Zinzi 2023	POPULACJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych AXI-CEL w 2. linii leczenia	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.	Zinzi, Alessia; Gaio, Mario; Liguori, Valerio; Cagnotta, Cecilia; Paolino, Donatella; Paolisso, Giuseppe; Castaldo, Giuseppe; Nicoletti, Giovanni Francesco; Rossi, Francesco; Capuano, Annalisa; Rafaniello, Concetta	Pharmacol Res. 2023 Apr;190:106742. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106742. Epub 2023 Mar 22.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. ZUMA-7

ZUMA-7

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych porównujące skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL z terapią standardową (ST) zdefiniowaną jako konkretne schematy chemoimmunoterapii (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP lub R-DHAX) i następujący po zastosowaniu wymienionych schematów autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*)

Badanie jest w toku. W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy wyników:

- 1. analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 24,9 mies. (zakres: bd; cut-off: 18 marca 2021 roku),
- 2. analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: 42,7 mies. (zakres: 39,8–60; cut-off: bd)

Kryteria włączenia

1) Potwierdzony histologicznie DLBCL, w tym typy zdefiniowane przez WHO w 2016 roku (DLBCL bliżej nieokreślony, HGBL z brakiem lub obecną rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6, DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem, DLBCL wywodzący się z chłoniaka grudkowego, DLBC z licznymi komórkami T i/lub histiocytami, pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego, DLBCL wirus Epstein-Barr pozytywny); 2) Nawrót lub oporność po chemoimmunoterapii zastosowanej w 1. linii leczenia (choroba nawrotowa zdefiniowana jako całkowita remisja w odpowiedzi na leczenie 1. linii, a następnie potwierdzony biopsją nawrót choroby w ciągu ≤ 12 miesięcy od 1. linii leczenia; choroba oporna zdefiniowana jako brak całkowitej remisji na leczenie 1. linii; wykluczano pacjentów z brakiem tolerancji terapii 1. linii); 3) Stosowanie odpowiedniej terapii w 1. linii leczenia, w tym co najmniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20, chyba że badacz ustalił, że guz był CD20-ujemny, oraz schematu chemioterapii zawierającego antracykliny; 4) Zamiar przeprowadzenia wysokodawkowej chemioterapii z intencją przeprowadzenia ASCT w przypadku wystąpienia odpowiedzi na 2. linię leczenia; 5) Radiologicznie udokumentowana choroba; 6) Brak znanej historii lub podejrzenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego; 7) Co najmniej 2 tygodnie lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów był krótszy od jakiegokolwiek wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej w momencie wyrażania zgody na udział w badaniu; 8) Wiek ≥ 18 lat; 9) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 10) Odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek, wątroby, płuc i serca (bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\mu\text{l}$; liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$; bezwzględna liczba limfocytów $\geq 100/\mu\text{l}$; klirens kreatyniny (oszacowany metodą Cockcrofta Gaulta) ≥ 60 ml/min; aminotransferaza alaninowa/aminotransferaza asparaginianowa w surowicy $\leq 2,5$ ULN; stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ mg/dl, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta; frakcja wyrzutowa serca $\geq 50\%$, brak wysięku w worku osierdziowym wykazanych przez echokardiogram i brak klinicznie istotnych wyników elektrokardiogramu; brak klinicznie istotnego wysięku opłucnowego; wyjściowe nasycenie tlenem $> 92\%$ w temperaturze pokojowej); 11) Ujemny wynik testu ciążowego z surowicy lub moczu u kobiet w wieku rozrodczym

ZUMA-7

Kryteria wykluczenia

1) Historia nowotworu innego niż nieczerniakowy rak skóry lub rak in situ (np. szyjki macicy, pęcherza moczowego, piersi), chyba że przez co najmniej 3 lata są wolne od choroby; 2) Historia występowania transformacji Richtera w przewlekłą białaczkę limfatyczną lub występowania pierwotnego chłoniaka z dużych komórek B śródpiersia; 3) Wcześniej przebyty ASCT lub alloSCT; 4) Przebycie >1 linii leczenia DLBCL; 5) Wcześniej stosowane leczenie ukierunkowane na antygen CD19; 6) Leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunostymulującymi (w tym m.in. interferonem i interleukiną-2) w ciągu sześciu tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w od tego, który z tych okresów jest krótszy, przed podaniem pierwszej dawki AXI-CEL lub ST; 7) Wcześniejsze leczenie CAR-T; 8) Występująca w wywiadzie ciężka, natychmiastowa reakcja nadwrażliwości związana z aminoglikozydami; 9) Obecność infekcji grzybiczej, bakteryjnej, wirusowej lub innej, która jest niekontrolowana lub wymaga leczenia dożylnym lekiem przeciwdrobnoustrojowym (dozwolone zwykle zakażenie dróg moczowych i niepowikłane bakteryjne zapalenie gardła odpowiadające na aktywne leczenie); 10) Znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zapalenia wątroby typu B (HBsAg dodatni) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV dodatni). W przypadku wyleczonego zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C, konieczność niewykrywalnego ilościowo reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) i/lub badaniem kwasu nukleinowego miana wirusa; 11) Gruźlica (aktywna); 12) Obecność stałego przewodu lub drenażu (np. przezskórna rurka do nefrostomii, założony na stałe cewnik Foleya, dren żółciowy lub cewnik lądnowy/otrzewnowy/osierdziowy).

Dozwolone dedykowane cewniki do centralnego dostępu żylnego, takie jak port-a-cath lub cewnik Hickmana; 13) Obecność wykrywalnych komórek złośliwych w płynie mózgowo-rdzeniowym lub rozpoznane przerzuty do mózgu lub historia złośliwych komórek płynu mózgowo-rdzeniowego lub przerzutów do mózgu; 14) Zajęcie chorobą przedsionków lub komór serca;

15) Przebyty zawał mięśnia sercowego, angioplastyka serca lub stentowanie, niestabilna dławica piersiowa, obecność zastoinowej niewydolności serca klasy II lub wyższej według York Heart Association lub inna klinicznie poważna choroba serca występująca w ciągu 12 miesięcy od włączenia do badania; 16) Konieczność pilnej terapii ze względu na efekty masy guza, takie jak niedrożność jelit lub kompresja naczyń krwionośnych; 17) Choroba autoimmunologiczna wymagająca ogólnoustrojowej immunosupresji i/lub o czynników modyfikujących przebieg choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania;

18) Występowanie ciężkiej, natychmiastowej reakcji nadwrażliwości na tocylizumab lub jakiegokolwiek inny lek stosowany w badaniu; 19) Leczenie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania leczenia lub przewidywania potrzeby takiej szczepionki w trakcie badania

POPULACJA

POPULACJA	AXI-CEL	ST
Liczebność grup (pacjenci zrandomizowani)	180	179
Liczebność grup wg stosowanego schematu chemoimmunoterapii	nd	R-ICE: 84 (50%) R-GDP: 42 (25%) R-DHAP/R-DHAX: 37 (22%) R-ESHAP: 5 (3%)
Pacjenci poddani leukaferizie	178	nd
Pacjenci poddani terapii pomostowej	65	nd
Pacjenci poddani chemioterapii kondycjonującej	172	nd
Pacjenci otrzymujący AXI-CEL	170	nd
Diagnoza choroby wg oceny centralnego laboratorium (%)	DLBCL	67%
	HGBL	1%
	HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6	14%
	Brak potwierdzenia diagnozy lub brak danych	16%
	Inne	3%
Diagnoza choroby wg badacza (%)	DLBCL bliżej nieokreślony	65%
	DLBC z licznymi komórkami T i/lub histiocytami	3%
	DLBCL wirus Epstein Barr pozytywny	0%

ZUMA-7			
	DLBCL wywodzący się z chłoniaka grudkowego (TFL)	11%	15%
	HGBL z rearanzacją MYC z BCL2 i/lub BCL6	24%	15%
	Pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego	1%	0%
	Inne	0%	2%
Wiek w latach: mediana (zakres)		58 (21–80)	60 (26–81)
Wiek ≥65 lat (%)		28%	32%
Płeć żeńska (%)		39%	29%
Rasa lub grupa etniczna (%)	Biała	81%	85%
	Azjatycka	7%	6%
	Czarna	6%	4%
	Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp pacyficznych	1%	1%
	amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1%	0%
	inna	6%	4%
Hiszpańska lub latynoamerykańska grupa etniczna (%)	TAK	6%	4%
	NIE	93%	94%
	Nie raportowano	2%	1%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	53%	56%
	1	47%	44%
Stadium choroby (%)	I lub II	23%	18%
	III lub IV	77%	82%
Wynik 2–3 wg Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPI) skorygowanego względem wieku w 2. linii leczenia		46%	44%
Czynniki prognostyczne wg oceny centralnego laboratorium (%)	HGBL <i>double hit</i> lub <i>triple hit</i>	17%	14%
	Chłoniak z podwójną ekspresją	32%	35%
	Rearanzacja MYC	8%	4%
	Nie dotyczy	41%	39%
	Brak danych	2%	8%
Pozytywny status CD19 oceniony na podstawie testu immunohistochemicznego (%)		80%	75%

ZUMA-7		
Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną (%)	74%	73%
Nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy od zakończenia 1. linii leczenia	26%	27%
Powierzchnia guza w mm ² : mediana (zakres)	2123 (181–22,538)	2069 (252–20,117)
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	AXI-CEL	ST: Wysokodawkowa chemoimmunoterapia wybrana przez badacza: • R-ICE • R-GDP • R-DHAP/R-DHAX • R-ESHAP a następnie ASCT (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemoimmunoterapię)
Dawkowanie	AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 2 x 10 ⁸ limfocytów CAR T anty-CD19/kg m.c. po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej cyklofosfamid w dawce 500 mg/m ² dzień i fludarabinę w dawce 30 mg/m ² w 5,4 i 3. dniu przed infuzją AXI-CEL Zgodnie z protokołem terapia pomostowa (ang. „bridging therapy”) pomiędzy leukaferazą i terapią limfodeplecyjną była ograniczona jedynie do stosowania glikokortykosteroidów	R-ICE: rytuksymab w dawce 375 mg/mm ² przed chemioterapią, ifosfamid 5g/m ² podanie 24-godzinne w 2 dniu z mesną, karboplatyna w 2. dniu w maksymalnej dawce 800 mg, etopozyd w dawce 100 mg/m ² /dzień w dniach 1–3. R-GDP: rytuksymab w dawce 375 mg/mm ² , gemcytabina w dawce 1g/m ² w 1. i 8. dniu, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1–4., cisplatyna w dawce 75mg/m ² w dniu 1. (lub karboplatyna AUC=5), R-DHAP: : rytuksymab w dawce 375 mg/mm ² przed chemioterapią, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1–4, cytarabina w dawce 2g/m ² co 12 godzin dla 2 dawek w 2. dniu, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/mm ² podanie 24-godzinne w 1. Dniu (lub oksaliplatyna 100 mg/m ²) R-ESHAP: rytuksymab w dawce 375 mg/mm ² , etopozyd w dawce 40 mg/m ² /dzień iv. W dniach 1–4, metyloprednizolon w dawce 500 mg/dzień iv w dniach 1–4 lub 5., cisplatyna w dawce 25 mg/m ² /dzień w podaniu ciągłym w dniach 1–4, cytarabina w dawce 2 g/m ² w dniu 5.
Okres leczenia	Pojedyncze podanie	2 lub 3 cykle leczenia ST co 2 lub 3 tygodnie
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 47,2 mies. [39,8–60]	
Cross-over	Poza protokołem cross-over był możliwy u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na ST mogli otrzymać leczenie z zastosowaniem CAR-T, wg danych dla mediany okresu obserwacji równej 47,2 mies. 102/179 (57%) pacjentów z grupy ST otrzymało takie leczenie, z tego 79 pacjentów (78%) otrzymało AXI-CEL	
Uwagi	AXI-CEL zastosowano powtórnie (tzw. „retreatment”) u 9 pacjentów (5%) Zgodnie z protokołem celem badania było określenie czy AXI-CEL ma przewagę nad ST względem ST (badanie typu <i>superiority</i>)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A	

ZUMA-7		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I-rzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS; ang. <i>event-free survival</i> , oceniane przez zaślepioną komisję ^a)	
Randomizacja	Randomizacja przy użyciu Interaktywnego Systemu Odpowiedzi Głosowych/Webowych (IXRS). Stratyfikacja według odpowiedzi na terapię 1. linii (pierwotna oporna na leczenie choroba vs nawrót ≤ 6 miesięcy po 1. linii vs nawrót > 6 oraz ≤ 12 miesięcy po terapii 1. linii) oraz wyniku według Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego - International Prognostic Index (IPI) skorygowanego względem wieku w drugiej linii leczenia (0-1 vs 2-3) ocenianym w momencie badań wstępnych	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak zaślepienia, badanie było otwarte	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali AXI-CEL lub co najmniej jedną dawkę ST)	
Utrata z badania, n/N (%)	<p style="text-align: right;">Pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia wysokodawkową chemoimmunoterapią: 11/179 (6%); przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odmowa udziału w badaniu - 8 pacjentów (4%), • utrata w okresie obserwacji - 1 pacjent (<1%), • inne powody - 2 pacjentów (1%) <p>Zaprzestanie udziału w badaniu: 88/179 (49%); przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby - 56 pacjentów (33%), • stabilizacja choroby - 27 pacjentów (16%), • zdarzenie niepożądane - 1 pacjent (<1%), • inne przyczyny - 4 pacjentów (2%) <p>Pacjenci poddani leukaferizie: 178/180 (99%). Powody braku leukaferazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby 1 pacjent (1%), • inne przyczyny - 1 pacjent (1%) <p>Pacjenci nie poddani chemioterapii limfodeplecyjnej: 6/178 (3%) poddanych leukaferazie, przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane - 2 pacjentów (1%), • zgon - 2 pacjentów (1%), • progresja choroby - 1 pacjent (<1%), • inne przyczyny - 1 pacjent (<1%) <p>Pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia AXI-CEL po chemioterapii limfodeplecyjnej: 2/172 (1%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane - 2 pacjentów <p>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie wysokodawkową immunochemioterapią, którzy nie przeszli leukaferazy przed procedurą przeszczepu ASCT: 11/179 (6%); przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby - 9 pacjentów (5%), • zdarzenie niepożądane - 1 pacjent (<1%), • niewystarczająca odpowiedź przed procedurą ASCT - 1 pacjent (<1%) <p>Pacjenci poddani leukaferazie przed procedurą ASCT, którzy nie otrzymali ASCT: 5/179 (3%); przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresja choroby - 5 pacjentów 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie

ZUMA-7		
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w ocenie badacza, • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ocena odpowiedzi na leczenie – kryteria Lugano z 2014 roku • bezpieczeństwo terapii – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03. 	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Francja, Hiszpania, Izrael, Kanada, Niderlandy, Niemcy, Stany Zjednoczone, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy,	
Sponsor badania	Gilead Sciences	

a) Zdefiniowany jako czas od randomizacji do najwcześniejszego wystąpienia progresji choroby wg klasyfikacja Lugano, rozpoczęcia nowej terapii dla chłoniaka, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub wystąpienia maksymalnej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby w 150. dniu po randomizacji.

Tabela 28.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ZUMA-7 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ZUMA-7
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	AXI-CEL Komparator: ST
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS; ang. event-free survival) oceniane przez zaślepioną komisję
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,40 [0,31; 0,51]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją; Stratyfikacja według odpowiedzi na terapię 1. linii (pierwotna oporna na leczenie choroba vs nawrót ≤ 6 miesięcy po 1. linii vs nawrót > 6 oraz ≤ 12 miesięcy po terapii 1. linii) oraz wyniku według International Prognostic Index (IPI) skorygowanego względem wieku w drugiej linii leczenia (0–1 vs 2–3)) ocenianym w momencie badań wstępnych alokacja do grup za pomocą IXRS	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) oceniana przez niezależną komisję	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena progresji choroby i odpowiedzi na leczenie dokonywana przez badaczy oraz niezależną komisję. Brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wynik	PN

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Aneks C. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych

Tabela 29.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne

Domena	Gong 2023	Kim 2023
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	0	2
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	1	6
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Umiarkowana jakość	Krytycznie niska jakość

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd **krytycznie niskiej jakości**: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks D. Pozostałe wyniki badania ZUMA-7

D.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 30.
Ekspozycja na leczenie w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT^a

Punkt końcowy	AXI-CEL	ST
Liczba otrzymanych cykli chemoimmunoterapii (%)	1	10%
	2	54%
	3	36%
Hospitalizacja związana z procedurą infuzji AXI-CEL; mediana (zakres)	16 dni (5–103)	nd

nd – nie dotyczy;

a) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego terapii AXI-CEL. Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

D.2. Kolejne linie leczenia

Tabela 31.
Leczenie stosowane w kolejnych liniach w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI-CEL vs ST u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT^a

Rodzaj leczenia	AXI-CEL	ST
Pacjenci stosujący kolejną linię leczenia	88/180 (49%)	128/179 (72%)
Chemioimmunoterapia	73/180 (38%)	77/179 (43%)
Terapia CAR-T	14/180 (8%)	102/179 (57%)
Immunoterapia (inna niż CAR-T) ^b	35/180 (19%)	32/179 (18%)
Wysokodawkowa chemioterapia + ASCT	13/180 (7%)	7/179 (4%)
Wysokodawkowa chemioterapia + alloSCT	14/180 (8%)	7/179 (4%)
Terapia ukierunkowana molekularnie ^c	18/180 (10%)	11/179 (6%)
Nieokreślony lek stosowany w ramach badań klinicznych	3/180 (2%)	2/179 (1%)
Steroidy	8/180 (4%)	16/179 (9%)
Radioterapia	16/180 (9%)	28/179 (16%)
Zabieg chirurgiczny	2/180 (1%)	2/179 (1%)

a) Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a. Mediana okresu obserwacji 47,2 mies.

b) W tym leki z grupy „checkpoint inhibitors”.

c) Np. inhibitory BTK, BCL2 i leki z grupy białek szoku cieplnego HSP90.

Tabela 32.

Rodzaj terapii CAR-T stosowanej w kolejnych liniach w badaniu ZUMA-7 u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT otrzymujących ST

Rodzaj leczenia	ST*
Jakakolwiek terapia CAR-T	102/179 (57%)
Autologiczna terapia CAR-T	99/179 (55%)
AXI-CEL	79/179 (44%)
Allogeniczna terapia CAR-T	1/179 (1%)
Autologiczna terapia CAR-T/przeciwciała bispecyficzne	1/179 (1%)
Terapia anty-CD22	2/179 (1%)
Terapia oparta na komórkach NK z krwi pępowinowej	2/179 (1%)

Dane pochodzą z publikacji Westin 2023a. Mediana okresu obserwacji 47,2 mies.

Całkowita liczba pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek immunoterapię komórkową nie jest równa liczbie pacjentów, którzy otrzymali autologiczną terapię komórkami T CAR oraz liczbie pacjentów, którzy otrzymali inną immunoterapię komórkową – dwóch pacjentów otrzymało AXI-CEL jak również inną immunoterapię komórkową (jeden pacjent otrzymał allogeniczną terapię CAR-T, a inny pacjent otrzymał terapię komórkami T CAR anty-CD22).

D.3. Analizy w warstwach

Tabela 33.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu ZUMA 7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

Populacja	AXI-CEL vs ST	
	HR [95%CI]	P dla interakcji*
Ogółem	0,73 [0,54; 0,98]	x
Wiek	<65 lat	0,78 [0,54; 1,12]
	≥65 lat	0,69 [0,40; 1,19]
Region geograficzny	Stany Zjednoczone	0,76 [0,53; 1,09]
	Inne	0,69 [0,40; 1,18]
Rodzaj odpowiedzi na 1. linię leczenia	Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną (%)	0,77 [0,55; 1,08]
	Nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy od zakończenia 1. linii leczenia	0,59 [0,31; 1,12]
Wynik wg Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPI) skorygowanego względem wieku w 2. linii leczenia	0 lub 1	0,84 [0,54; 1,32]
	2 lub 3	0,65 [0,44; 0,96]
Markery prognostyczne oceniane w centralnym laboratorium	HGBL (<i>double hit</i>)	0,72 [0,33; 1,55]
	Chłoniak z podwójną ekspresją	0,73 [0,43; 1,22]
Podgrupa molekularna w oceniana w centralnym laboratorium	Komórki germinalne B	0,78 [0,52; 1,17]
	Zaktywowane komórki B	0,47 [0,13; 1,66]
	Nieskasyfikowana	0,34 [0,11; 1,07]
Diagnoza choroby wg badacza	DLBCL bliżej nieokreślony	0,73 [0,50; 1,06]
	DLBCL wywodzący się z chłoniaka grudkowego (TFL)	0,73 [0,31; 1,69]

	Populacja	AXI-CEL vs ST	
		HR [95%CI]	P dla interakcji*
	HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6	0,72 [0,34; 1,51]	
	DLBCL	0,76 [0,53; 1,08]	
Diagnoza choroby wg centralnego laboratorium	HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6	0,74 [0,34; 1,60]	0,966

Wykres 17.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu ZUMA 7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

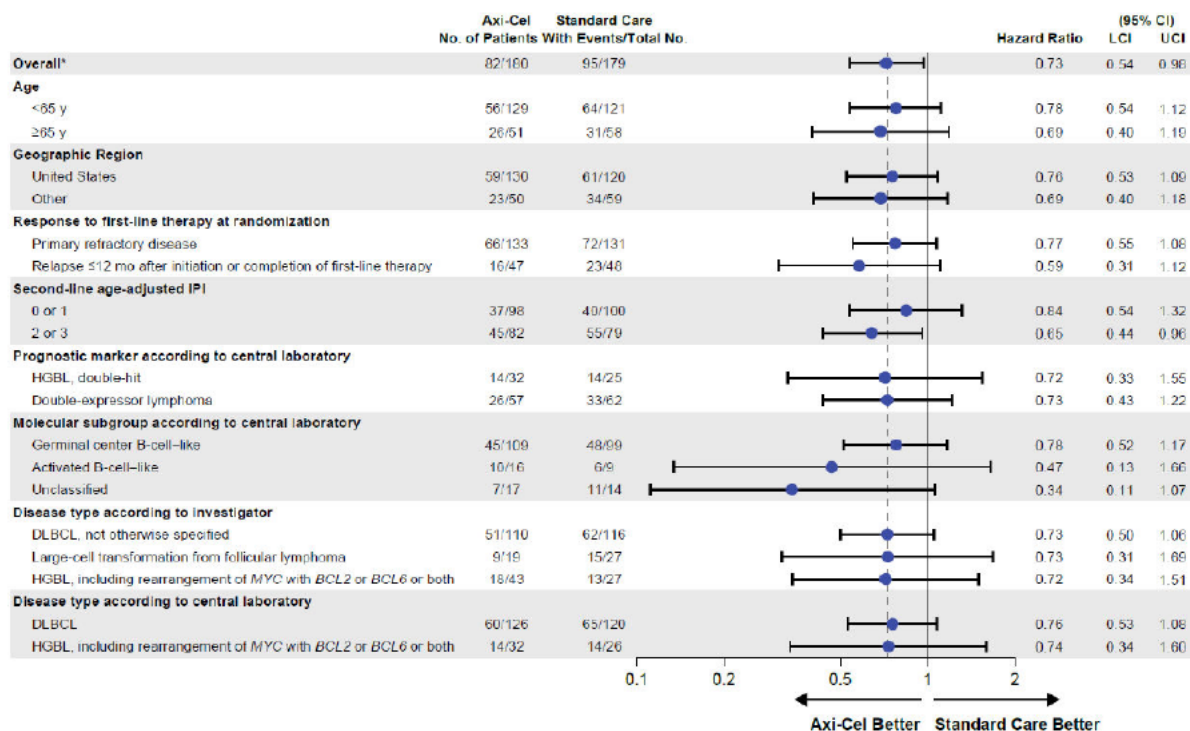


Tabela 34.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w badaniu ZUMA 7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT

	Populacja	AXI-CEL vs ST	
		HR [95%CI]	P dla interakcji*
	Ogółem	0,40 [0,31; 0,51]	x
Wiek	<65 lat	0,49 [0,36; 0,67]	0,106
	≥65 lat	0,28 [0,16; 0,46]	
Rodzaj odpowiedzi na 1. linię leczenia	Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną (%)	0,43 [0,32; 0,57]	0,526
	Nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy od zakończenia 1. linii leczenia	0,34 [0,20; 0,58]	
Wynik wg Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPI) skorygowanego względem wieku w 2. linii leczenia	0 lub 1	0,41 [0,28; 0,58]	0,870
	2 lub 3	0,39 [0,27; 0,56]	
Markery prognostyczne oceniane w centralnym laboratorium	HGBL (<i>double hit</i>)	0,28 [0,14; 0,59]	0,491
	Chłoniak z podwójną ekspresją	0,42 [0,27; 0,67]	
Podgrupa molekularna w oceniana w centralnym laboratorium	Komórki germinalne B	0,41 [0,29; 0,57]	x
	Zaktywowane komórki B	0,18 [0,05; 0,72]	
	Niesklasyfikowana	bd	
Diagnoza choroby wg badacza	DLBCL bliżej nieokreślony	0,37 [0,27; 0,52]	0,903

Populacja	AXI-CEL vs ST		
	HR [95%CI]	P dla interakcji*	
DLBCL wywodzący się z chłoniaka grudkowego (TFL)	0,35 [0,16; 0,77]		
HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6	0,47 [0,24; 0,90]		
Diagnoza choroby wg centralnego laboratorium	DLBCL	0,44 [0,32; 0,60]	0,235
	HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6	0,28 [0,14; 0,49]	

Wykres 18.

B Subgroup Analysis

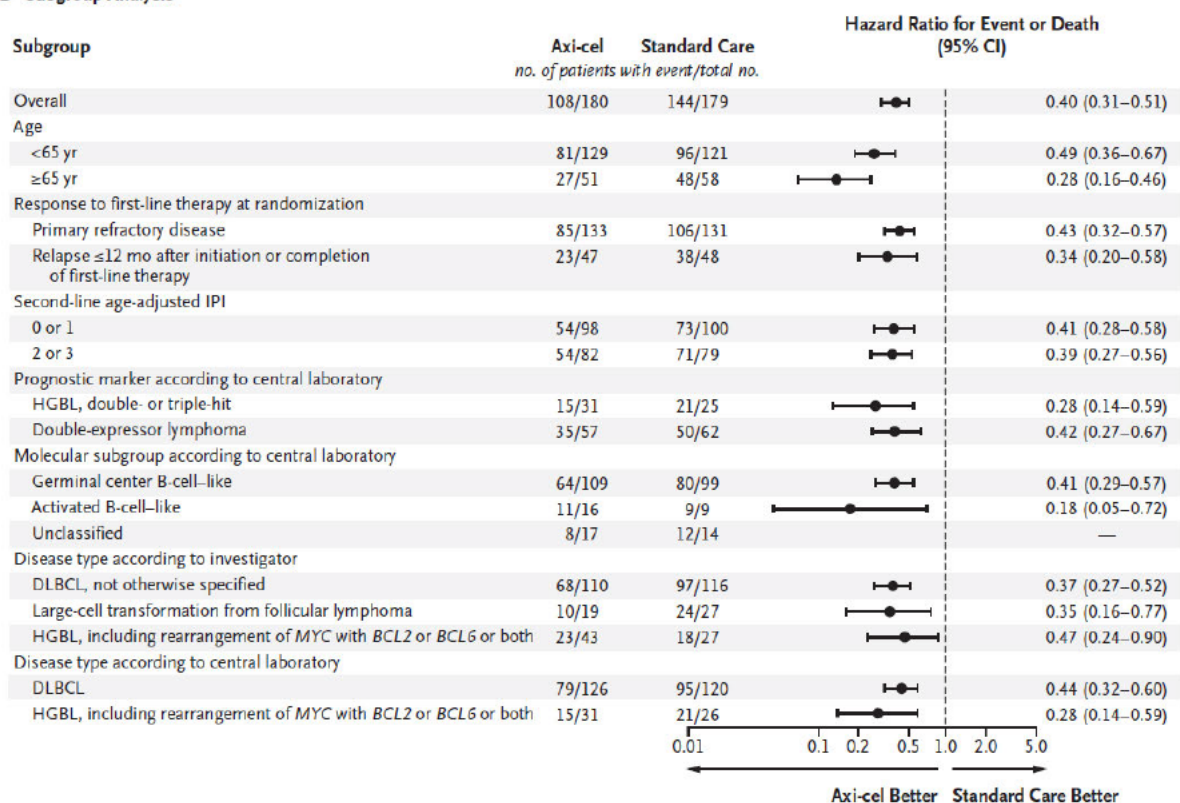


Tabela 35.

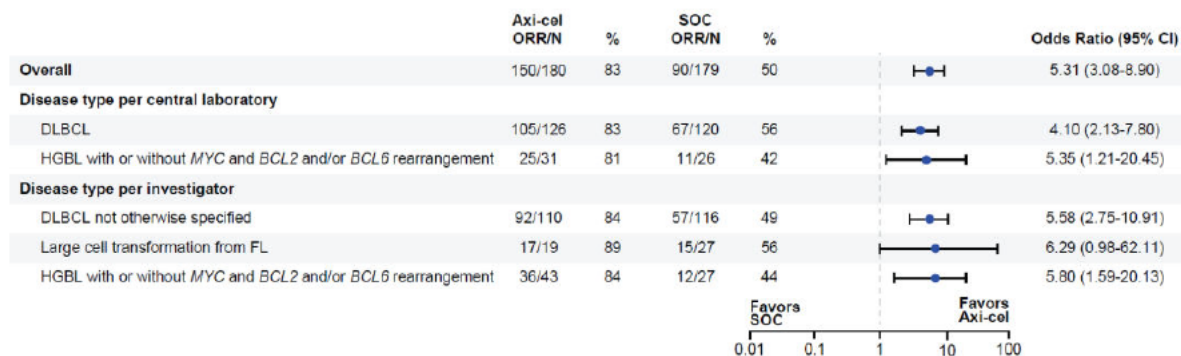
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu ZUMA-7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na rozpoznanie choroby

Populacja	AXI-CEL	ST	AXI-CEL vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	P dla interakcji*
Ogółem	150/180 (83%)	90/179 (50%)	5,31 [3,08; 8,90]	x
Ocena centralnego laboratorium				
DLBCL	105/126 (83%)	67/120 (56%)	4,10 [2,13; 7,80]	0,726
HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6	25/31 (81%)	11/26 (42%)	5,35 [1,21; 20,45]	

Populacja	AXI-CEL	ST	AXI-CEL vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	P dla interakcji*
Ocena badacza				
DLBCL bliżej nieokreślony	92/110 (84%)	57/116 (49%)	5,58 [2,75; 10,91]	
DLBCL wywodzący się z chłoniaka grudkowego (TFL)	17/19 (89%)	15/27 (56%)	6,29 [0,98; 62,11]	0,994
HGBL z rearanżacją lub bez MYC z BCL2 i/lub BCL6	36/43 (84%)	12/27 (44%)	5,80 [1,59; 20,13]	

Wykres 19.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu ZUMA 7 dla porównania AXI CEL vs ST w leczeniu 2. linii u pacjentów z DLBCL kwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na rozpoznanie



Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (raporty EudraVigilance i WHO)

Tabela 36. Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 25 września 2023 roku) [52]

AE	AXI-CEL	RTX	CYT	ETO	GEM	KAR	CIS	IFO	DEK	MET
Ogólna liczba AE	3806	81 495	24 413	24 778	32 556	42 927	30 738	9168	46 386	28 951

Tabela 37.
Zestawienie liczby działań niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na 29 września 2023 roku) [53]

Działanie niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu									
	AXI-CEL	RTX	CYT	ETO	GEM	KAR	CIS	IFO	DEX	MET
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2018	1999	1970	1980	1994	1986	1978	1976	1968	1969
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	659	17941	21030	24812	33527	38596	46021	6921	11983	3273
Zaburzenia serca	344	6803	2530	2619	2617	4991	3448	574	5907	3155
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	12	332	263	288	98	281	226	152	280	188
Zaburzenia słuchu i błędnika	11	1029	159	413	318	831	1947	156	623	486
Zaburzenia endokrynologiczne	24	423	158	303	106	596	425	78	975	853
Zaburzenia wzroku/oka	44	2442	849	720	577	1413	902	212	4706	1998
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	305	15321	7331	10318	13419	23589	33146	3800	16556	10002
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1432	40206	10614	12224	16176	22720	19590	3677	24407	15435
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	62	2171	2141	1465	2600	2208	1960	362	1842	1766
Zaburzenia układu immunologicznego	2879	7600	793	1769	661	5824	1620	222	3082	4233
Infekcje i infestacje	615	26543	8734	7132	5557	7978	7362	1813	17201	9353
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	130	19623	2395	3868	2819	5315	3706	1375	9783	6269
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	375	13705	6749	7569	11191	15275	17475	1794	11538	6516
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	199	4309	2309	3176	4415	6554	10 842	1160	8863	5400
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	116	9283	1289	1643	2258	4549	2755	858	5660	4516
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	542	7906	2546	4233	4469	5299	3736	1489	7445	1248
Zaburzenia układu nerwowego	2497	13510	5522	5056	5363	11777	9784	3525	14127	9791
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	x	597	127	115	23	109	111	113	527	433
Problemy z produktem	18	279	31	81	102	114	103	18	966	390
Zaburzenia psychiczne	396	3154	959	999	1084	2092	1734	1154	7476	4852
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	165	3634	1911	2077	2680	3297	6165	1507	3779	2192
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6	623	172	200	224	390	339	79	829	425

Działanie niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu									
	AXI-CEL	RTX	CYT	ETO	GEM	KAR	CIS	IFO	DEX	MET
Zaburzenia układu oddechowego	315	17878	4117	6057	7470	13806	8230	970	13150	5430
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	78	17556	4725	4503	6252	19114	10320	1274	11534	9825
Okoliczności społeczne	21	418	83	66	87	134	138	12	225	214
Procedury chirurgiczne i medyczne	83	1026	464	410	321	475	379	113	776	316
Zaburzenia naczyniowe	348	9170	2648	3870	3800	9395	5490	550	7626	4660

Aneks F. Formularze stosowane w analizie klinicznej

F.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy:
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

F.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 38.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
„Tak” jeśli:	
<input type="checkbox"/> Populacja	<input type="checkbox"/> Tak
<input type="checkbox"/> Interwencja	<input type="checkbox"/> Nie
<input type="checkbox"/> Komparator	
<input type="checkbox"/> Punkty końcowe	
Opcjonalnie (rekomendowane)	
<input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	

Pytanie	Odpowiedź
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze<input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania<input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia<input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz<input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności<input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Tak<input type="checkbox"/> Częściowo tak<input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT<input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI<input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Tak<input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)<input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania<input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań<input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych<input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny<input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)<input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Tak<input type="checkbox"/> Częściowo tak<input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu<input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Tak<input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań<input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Tak<input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Tak<input type="checkbox"/> Częściowo tak<input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego <p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zareportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności <p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی

Pytanie	Odpowiedź
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	

NRSI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)