

Warszawa, dnia 26 kwietnia 2024 r.

**Sz. P.**

**Daniel Rutkowski**

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i  
Taryfikacji

**Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 5 kwietnia 2024 r. znak OT.423.1.15.2024.2.MPK – lek Yescarta**

**Szanowny Panie Prezesie,**

w nawiązaniu do pisma z dnia 5 kwietnia 2024 r. znak: OT.423.1.15.2024.2.MPK, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego:

**Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487**

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

*1. Dotyczy porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi*

*Odp.*

**Raport HTA, w tym analiza kliniczna oraz analiza ekonomiczna zawierają porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a metodyka porównań jest uwarunkowana specyfiką dostępnych badań klinicznych.** W analizach dokonano wszelkich starań oraz podjęto wszelkie kroki niezbędne do opracowania wiarygodnego porównania interwencji z komparatorami, co szczegółowo opisano w Rozdz. 4.2. AKL. Poniżej omówiono kwestie możliwości wiarygodnego porównania z komparatorami oraz uzasadniono metodykę porównania pośredniego w AKL.

Złe rokowanie pacjentów z wczesnym nawrotem / opornych na terapię 1. linii DLBCL

Analizując zasadność i wiarygodność porównań pośrednich w populacji zgodnej z wnioskowaną (2. linia leczenia po wczesnym nawrocie / oporności na 1. linię leczenia oraz brak kwalifikacji do ASCT) trzeba pamiętać o kwestiach związanych ze złym rokowaniem tej grupy chorych opisanej w APD Rozdz. 2.6 oraz AKL Rozdz. 4.3. (str. 31). Z analizy wyników badania L-MIND dostępnych dla pacjentów z populacji docelowej oraz dla szerszej grupy chorych leczonej w 2. linii wynika, że populacja pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii oraz populacja wszystkich pacjentów po niepowodzeniu 1. linii są w wysokim stopniu heterogenne – różni je przebieg, a także poziom agresywności choroby, a w konsekwencji rokowanie odnośnie długości przeżycia (por. zestawienie na str. 2). Stąd porównywanie dwóch opcji terapeutycznych na podstawie wyników uzyskanych w zróżnicowanych populacjach odnośnie momentu nawrotu choroby jest wysoce nieuzasadnione.

**Porównanie wyników dotyczących najważniejszych punktów końcowych w badaniach dla TAF + LEN i POLA+ BR pomiędzy populacją pacjentów leczoną w 2.linii i szybkim nawrotem po 1.linii leczenia z populacją leczoną w 2. linii (niezależnie od czasu nawrotu po 1. linii leczenia)**

Punkt końcowy	TAF + LEN (badanie L-MIND)		POLA+BR (GO29365)	
	Szybki nawrót po 1. linii leczenia	2. linia	Szybki nawrót po 1. linii leczenia	2. linia
ORR; n/N (%)	10/20 (50%)	27/40 (68%)	bd	37/50 (74%)
Mediana OS	34,6 mies. [13,8; NR]	NR [24,6; NE]	bd	18,4 mies.
Mediana PFS	9,1 mies. [3,9; NR]	23,5 mies. [7,4; NR]	bd	11,5 mies.
12-mies. OS	bd	87%	bd	70%
12-mies. PFS	bd	60%	bd	60%

Ocena możliwości porównania terapii w oparciu o badania kliniczne

Do analizy klinicznej w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono badanie bez grupy kontrolnej ALYCANTE dla AXI-CEL, a także badanie L-MIND dla TAF + LEN i badanie GO29365 dla POLA + BR. Kolejnym etapem prac była szczegółowa analiza homogeniczności badań, która wskazała na znaczne rozbieżności pomiędzy ww. pracami badawczymi:

- dla porównania AXI-CEL z TAF + LEN stwierdzono dużą heterogeniczność pomiędzy populacjami, jednak ze względu na dostępność wyników badania L-MIND dla TAF + LEN dla małej (N=20) grupy chorych odpowiadających populacji wnioskowanej, przeprowadzono zestawienie wyników, co stanowi jedyną możliwą formę porównania (uzasadnienie tej metodyki przedstawiono poniżej),
- dla porównania AXI-CEL z POLA + BR stwierdzono dużą heterogeniczność pomiędzy populacjami badań ALYCANTE i GO29365 dla polatuzumabu, a co najistotniejsze – brak wyników dla populacji odpowiadającej wnioskowanej (konieczność porównania w oparciu o wyniki dla populacji zgodnej z wnioskowaną omówiono w sekcji powyżej), co powoduje, że przeprowadzenie wiarygodnego porównania w analizie klinicznej nie jest możliwe.

Metodyka porównania w analizie klinicznej (uzasadnienie)

Ze względu na fakt, że badanie ALYCANTE nie ma grupy kontrolnej<sup>1</sup>, nie było możliwe przeprowadzenie porównań bezpośrednich ani pośrednich z dostosowaniem (metodą Büchera, metodą sieciową (NMA *network metaanalysis* /MTC *mixed-treatment comparison*). Kolejna metoda porównania pośredniego – MAIC (*matched-adjusted indirect comparison*) również nie była możliwa do uwzględnienia w ramach analizy klinicznej. Do porównania metodą MAIC konieczne są dane indywidualne dla każdego pacjenta dla przynajmniej jednej z porównywanych grup (najczęściej w przypadku tego typu metody dostępne są dane pacjenckie z badań dla wnioskowanych interwencji, ze względu na fakt, że te badania są sponsorowane przed podmioty składające wniosek o refundację). Jednak badanie ALYCANTE dla wnioskowanej interwencji było przeprowadzane przez zewnętrzną,

<sup>1</sup> Trzeba tutaj dodać, że brak grup kontrolnych w badaniach dla terapii CAR-T jest powszechny, spowodowany tym, że terapie te są przeznaczone i badane głównie wśród chorych o wysokich niezaspokojonych potrzebach medycznych, gdzie brak jest dostępu. CAR-T (Yescarta, Kymriah) zarejestrowane do tej pory w terapii DLBCL w 3. linii leczenia, a także w opornej/nawrotowej ALL (Kymriah) otrzymywały pozytywne decyzje refundacyjne w oparciu o badania bez grupy kontrolnej (ZUMA-1, JULIET, ELIANA).

francuską organizację LYSA (*The Lymphoma Academic Research Organisation*), stąd nie było dostępnych indywidualnych danych z poziomu pacjenta umożliwiających przeprowadzenie porównania z dostosowaniem populacji.

W przypadkach, w których brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (czyli gdy dostępne jest wyłącznie badanie bez grupy kontrolnej), wytyczne AOTMiT 2016 dotyczące opracowania ocen technologii medycznych wskazują na możliwość przeprowadzenia obok MAIC także „prostego zestawienia badań bez dostosowania (*naive comparison*)”. Oznacza to, że metodyka porównania terapii AXI-CEL i Tafa + LEN jest poprawna i zgodna z zaleceniami, co oznacza, że spełnione są także minimalne wymagania MZ w tym zakresie.

## 2. Dotyczy komparatorów nieuwzględnionych w analizach

Odp.

**Analiza kliniczna oraz ekonomiczna zawierają porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (POLA + BR, Tafa + LEN).** Zgodnie z cytowanymi w piśmie nr OT.423.1.15.2024.2.MPK wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli **sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**”. Z danych odnośnie obecnej i przyszłej praktyki klinicznej wynika, że w przypadku refundacji AXI-CEL, lekami w praktyce zastępowanymi przez tę terapię będą refundowane obecnie w ramach programu lekowego schematy Tafa + LEN oraz POLA + BR. Wskazywana immunochemioterapia stanowi [REDAKTOWANE]

W praktyce to terapie obecnie dostępne w programie lekowym – a trzeba pamiętać, że wnioskowana terapia AXI-CEL w przypadku jej refundacji także będzie dostępna w programie lekowym – będą zastępowane przez wnioskowaną interwencję.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przez NCCN w 2024 roku, u pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeprowadzenia procedury ASCT zalecają stosowanie schematów POLA + BR oraz TAF + LEN. Pozostałe opcje wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej (ibrutynib, lenalidomid w monoterapii, brentuksymab wedotyny i lizokaptagen maraleucel) nie są objęte refundacją w Polsce w omawianym wskazaniu, stąd nie stanowią komparatorów dla AXI-CEL. Z kolei immunochemioterapia albo jest wskazywana w wytycznych starszych, opublikowanych przed pojawieniem się dostępu do polatuzumabu i tafasytamabu (cytowane w piśmie nr OT.423.1.15.2024.2.MPK wytyczne ESMO 2015–2021, BCSH 2016, NICE 2016–2020), albo jest wskazywana możliwość jej stosowania ale jako opcja drugiego wyboru, gdy opcje preferowane nie są dostępne (NCCN 2024<sup>2</sup>).

[REDAKTOWANE]

<sup>2</sup> NCCN. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 1.2024 – January 18, 2024. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf) (25.4.2024).

[REDACTED]

praktyce terapia AXI-CEL będzie zastępowała w przeważającej większości terapie finansowane obecnie w populacji docelowej w ramach programu lekowego.

Jak wspomniano na wstępie, wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce klinicznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Biorąc pod uwagę wskazane wyżej zapisy wytycznych klinicznych oraz wyniki przeprowadzonego badania ankietowego wybór schematów TAF+LEN i POLA+BR w wystarczający sposób wyczerpują listę komparatorów niezbędnych do przeprowadzenia wiarygodnej analizy HTA. Kazuistyczne stosowanie technologii medycznych, które co do zasady nie będą zastępowane przez technologię ocenianą lub będą zastępowane w marginalnym stopniu nie stanowi przesłanki do uwzględnienia takich technologii w gronie komparatorów dla technologii ocenianej. Uwzględnienie dodatkowych komparatorów jest wskazywane przez wytyczne AOTMiT jedynie w przypadku istnienia merytorycznych przesłanek, które nie zachodzą w analizowanym przypadku. Wytyczne wskazują, że wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, co zostało uczynione w omawianych analizach HTA. Należy zatem uznać poprawność wyboru komparatorów w omawianych analizach HTA dla analizowanego problemu zdrowotnego.

Należy też być świadomym, że obecnie immunochemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu to leczenie o charakterze ratunkowym, paliatywnym. Schematy leczenia immunochemioterapią są dostosowywane do stanu pacjenta, co więcej, nie istnieje obecnie schemat, który byłby uznawany za najskuteczniejszy czy najlepszy w omawianej populacji. Ta rola należy obecnie do terapii innowacyjnych – m.in. CAR-T. Stąd nie należy spodziewać się, by skuteczność schematów immunochemioterapii różniła się znacznie pomiędzy sobą. Gdyby te różnice istniały, zostałyby wskazane i ujęte w wytycznych praktyki klinicznej dla omawianego wskazania, a schemat taki stałby się obowiązującym standardem postępowania, od którego zaczynałoby się leczenie w danym stanie klinicznym. Potwierdza to uwaga prof. Lidii Gil zawarta w AWA Polivy<sup>3</sup> („Chemioterapia stosowana w przypadku opornego/nawrotowego chłoniaka o tzw. terapia ratunkowa. Istnieją różne schematy takiego leczenia, ich skuteczność jest porównywalna. Wybór pomiędzy schematami jest podyktowany

---

3

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/045/AWA/45\\_AWA\\_OT.4231.8.2021\\_Polivy\\_14.05.2021\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf)

stanem pacjenta, ale także polityką ośrodka. Terapia CART może być zastosowana u chorych nie kwalifikujących się do przeszczepienia”).

Niemniej przychyłając się do uwagi AOTMiT dotyczącej porównania interwencji ze schematem R-GEMOX jako przedstawicielem immunochemioterapii, odpowiednie porównanie w zakresie klinicznym oraz farmakoekonomicznym opisano i przedstawiono poniżej (Załącznik r 1 oraz uzupełnienie analizy przedstawione w odrębnym dokumencie). W analizie klinicznej w celu identyfikacji badań dla schematu R-GEMOX (przedstawiciel immunochemioterapii) stosowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej. W ramach przeprowadzonych przeszukań do dalszej analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 27 pozycji. **Nie zidentyfikowanego żadnego badania, w którym raportowano wyniki leczenia schematem R-GEMOX w populacji zgodnej z wnioskowaną** (pacjenci oporni na 1. linię leczenia lub z wczesnym nawrotem po 1. linii leczenia, niekwalifikujący się do ASCT – szczegóły opisano w Załączniku nr 1). W związku z powyższym porównanie badań dla interwencji AXI-CEL z badaniami dla immunochemioterapii (R-GEMOX) nie było możliwe i uzasadnione. Natomiast trzeba dodać, że wyniki raportowane w badaniach dla schematu R-GEMOX w populacji szerszej niż populacja docelowa (2 linia i kolejne) wskazują na jego bardzo niską skuteczność u pacjentów z szybkim nawrotem lub opornych na leczenie (ORR uzyskana u 18% pacjentów, mediana przeżycia wolnego od progresji jedynie 2–3. mies, a mediana przeżycia całkowitego jedynie 6–7 mies.<sup>4,5</sup>).

Warto jednak podkreślić, że niezależnie od ograniczeń związanych z porównaniem pośrednim, korzyści z zastosowania CAR-T raportowane w badaniu ALYCANTE dla wnioskowanej populacji, a więc obciążonej czynnikami ryzyka uniemożliwiającymi kwalifikację do ASCT, były zbliżone do efektów jakie uzyskano w ramieniu CAR-T w badaniu ZUMA-7, które dotyczyło chorych opornych na 1. linię leczenia lub z wczesnym nawrotem po 1. linii leczenia, ale kwalifikujących się do ASCT – zatem w populacji będącej w lepszym stanie ogólnym niż populacja badania ALYCANTE (por tabela poniżej). Jednocześnie, w badaniu ZUMA-7 w ramach porównania bezpośredniego wykazano, istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie CAR-T w porównaniu z grupą otrzymującą najlepszą terapię standardową czyli ASCT.

Podsumowując, skuteczność terapii AXI-CEL jest wysoka i zbliżona w obu populacjach, niezależnie od stanu ogólnego stanowiącego kryterium kwalifikacji do ASCT. Jednocześnie, skuteczność AXI-CEL znacznie przewyższa efekty odnotowane w grupie leczonej immunochemioterapią (R-ICE, R-GDP, R-DHAP, R-ESHAP) + ASCT w badaniu ZUMA-7 (por. tabela poniżej). Oczywiście, w odniesieniu do populacji niekwalifikującej się do ASCT wnioskowanie ma charakter pośredni, dlatego należy traktować go z ostrożnością, niemniej oparte jest na konserwatywnym założeniu, jako że w grupie immunochemioterapii są pacjenci w lepszym stanie ogólnym niż w grupie AXI-CEL z ALYCANTE.

---

<sup>4</sup> Meunier 2013 Haematologica. 2013 Nov;98(11):1726-31. doi: 10.3324/haematol.2013.090597. Epub 2013 Jun 10.

<sup>5</sup> Cazelles 2021 Leuk Lymphoma. 2021 Sep;62(9):2161-2168. doi: 10.1080/10428194.2021.1901090. Epub 2021 Mar 25.



Należy podkreślić, że przeprowadzone porównanie w ramach analizy ekonomicznej charakteryzuje się niską wiarygodnością ze względu na niedostępność danych klinicznych (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego). Biorąc pod uwagę wysoką innowacyjność i skuteczność technologii ocenianej, porównanie kosztów terapii jest podejściem nieinformacyjnym, gdyż nie uwzględnia znacznych różnic w efektach zdrowotnych interwencji ocenianej i komparatora i nie powinno stanowić podstawy do wyciągania wniosków o opłacalności porównywanych interwencji. ■

Należy też wskazać, że omawiane wyniki analiz dla schematu R-GEMOX mają charakter dodatkowy, jako że immunochemioterapia stanowi margines zastępowania przez wnioskowaną interwencję, a opcje stanowiące komparatory zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 to schematy Tafa+LEN i POLA+BR.

### *3. Dotyczy analizy wrażliwości*

*Odp.*

Analiza wrażliwości z wynikami analizy została przedstawiona w rozdziale 5 analizy ekonomicznej (str. 108-112).

### *4. Dotyczy wyszczególnienia założeń dotyczących oszacowań kosztów*

*Odp.*

W uzupełnionej analizie ekonomicznej i wpływu na budżet koszty związane z terapią oparto o wycenę kosztów rozliczanych w ramach programu B.12.

### *5. Dotyczy wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach*

*Odp.*

### *Dodatkowe uzupełnienia*

uzupełnienie brakujących fragmentów analizy wpływu na budżet (m.in. str. 56 BIA wnioskodawcy).

Analiza BIA zawiera brakujące fragmenty.

przedstawienie rankingów CUR, a następnie cen zbytu netto, przy których koszt stosowania technologii wnioskowanej jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatora o najniższym CUR

Dla porównania AXI-CEL z Tafa+LEN ceny progowe zostały przeliczone zgodnie ze wskazaniem AOTMiT – wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono poniżej.





## Załącznik 1.

Porównanie aksykabtagenu cyloleucelu ze schematem R-GEMOX jako przedstawicielem immunochemioterapii

### **Kryteria kwalifikacji:**

- Populacja: Dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL):
  - u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
  - oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT).
- Interwencja: schemat R-GEMOX
- Komparator: dowolny lub brak
- Punkty końcowe: OS, PFS, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów
- Metodyka: badania kliniczne z/bez randomizacji, badania obserwacyjne (rzeczywistej praktyki)

## **STRATEGIE WYSZUKIWANIA**

**Tabela 1.**

**Wynik wyszukiwania badań dla schematu R-GEMOX w bazie MEDLINE (przez PubMed)**

<b>L.p.</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wynik</b>
<b>#1</b>	oxaliplatin	16 013
<b>#2</b>	oxaliplatin [Mesh]	8517
<b>#3</b>	#1 OR #2	16 013
<b>#4</b>	gemcitabine	21 728
<b>#5</b>	gemcitabine [Mesh]	12 959
<b>#6</b>	#4 OR #5	21 728
<b>#7</b>	rituximab	32 328
<b>#8</b>	Rituximab [Mesh]	19 408
<b>#9</b>	#7 OR #8	32 328
<b>#10</b>	#3 AND #6 AND #9	36
<b>#11</b>	R-GEMOX	14
<b>#12</b>	GEMOX	231
<b>#13</b>	#11 OR #12	231
<b>#14</b>	#10 OR #13	250
<b>#15</b>	DLBCL	10 938
<b>#16</b>	"B-cell lymphoma"	16 381
<b>#17</b>	"Lymphoma, B-Cell"[Mesh]	56 464
<b>#18</b>	#15 OR #16 OR #17	59 674
<b>#19</b>	#14 AND #18	35

**Data przeszukania: 17 kwietnia 2024 roku**

**Tabela 2.**  
**Wynik wyszukiwania badań dla R-GEMOX w bazie Embase**

<b>L.p.</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wynik</b>
#1	oxaliplatin AND [embase]/lim	57 045
#2	'oxaliplatin'/exp AND [embase]/lim	54 400
#3	#1 OR #2	57 045
#4	gemcitabine AND [embase]/lim	76 362
#5	'gemcitabine'/exp AND [embase]/lim	74 307
#6	#4 OR #5	76 362
#7	rituximab AND [embase]/lim	118 671
#8	'rituximab'/exp AND [embase]/lim	112 093
#9	#7 OR #8	118 671
#10	#3 AND #6 AND #9	1003
#11	'r-gemox' AND [embase]/lim	135
#12	'gemox' AND [embase]/lim	698
#13	#11 OR #12	698
#14	#10 OR #13	1603
#15	dlbcl AND [embase]/lim	25 034
#16	'b-cell lymphoma' AND [embase]/lim	84 825
#17	'b-cell lymphoma'/exp AND [embase]/lim	117 431
#18	#15 OR #16 OR #17	138 622
#19	#14 AND #18	674

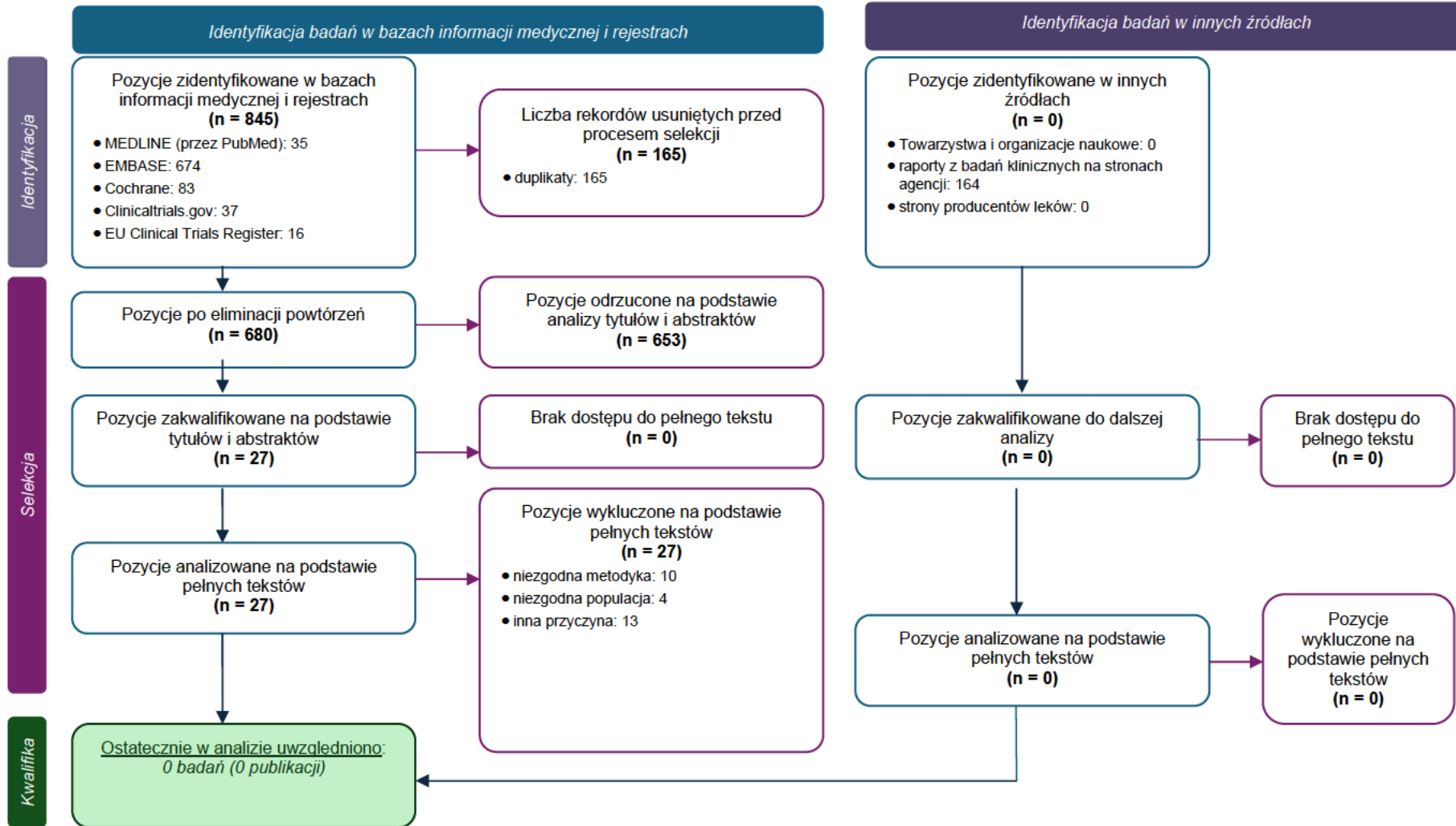
**Tabela 3.**  
**Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Cochrane**

<b>L.p.</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wynik</b>
#1	oxaliplatin	5723
#2	MeSH descriptor: [oxaliplatin] explode all trees	1782
#3	#1 OR #2	5723
#4	gemcitabine	7266
#5	MeSH descriptor: [gemcitabine] explode all trees	2554
#6	#4 OR #5	7266
#7	rituximab	6197
#8	MeSH descriptor: [rituximab] explode all trees	1985
#9	#7 OR #8	6197
#10	#3 AND #6 AND #9	81

<b>L.p.</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wynik</b>
<b>#11</b>	R-GEMOX	13
<b>#12</b>	GEMOX	180
<b>#13</b>	#11 OR #12	180
<b>#14</b>	#10 OR #13	238
<b>#15</b>	DLBCL	1373
<b>#16</b>	B-cell lymphoma	3786
<b>#17</b>	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] explode all trees	1081
<b>#18</b>	#15 OR #16 OR #17	3897
<b>#19</b>	#14 AND #18	83
<b><i>Data przeszukania: 17 kwietnia 2024 roku</i></b>		

## **SCHEMAT PRISMA**

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań klinicznych dla schematu R-GEMOX zgodnie z PRISMA**



## LISTA ZIDENTYFIKOWANYCH PUBLIKACJI WRAZ Z PRZYCZYNĄ WYKLUCZENIA

**Tabela 4.**  
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla schematu R-GEMOX

L. p.	Autor rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Borchmann 2022	INNE	Opis metodyki badania DALY-EU będącego w trakcie rekrutacji pacjentów; brak informacji o wynikach	Trial in Progress: A Randomized Phase II Study of MB-CART2019.1 Compared to Standard of Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory DLBCL Ineligible for High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation - DALY 2-EU Trial	Borchmann, P.; Vandenberghe, P.; Urbano-Ispizua, A.; Haioun, C.; Lemonnier, F.; Griskevicius, L.; Maury, S.; Holtkamp, S.; Friedrichs, B.; Zadoyan, G.; Hanssens, L.; Overstijns, T.; Assenmacher, M.; Bethke, U.; BÄlger, I.; Reer, O.; Jaeger, U.; Kersten, M.J.	Blood. 2022;140:12784-12785
2.	Borchmann 2022	INNE	Opis metodyki badania DALY-EU będącego w trakcie rekrutacji pacjentów; brak informacji o wynikach	TRIAL IN PROGRESS: a RANDOMIZED PHASE II STUDY OF MB-CART2019.1 COMPARED TO STANDARD OF CARE THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DLBCL INELIGIBLE FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION	Borchmann P; Vandenberghe P; Urbano A; Haioun C; Lemonnier F; Griskevicius L; Maury S; Holtkamp S; Friedrichs B; Zadoyan G; et al.	Hemasphere. 2022;6:3662â€ 3663
3.	Carlo-Stella 2021	INNE	Opis metodyki badania klinicznego Lotis-5; brak informacji o wynikach	Phase 3 randomized study of loncastuximab tesirine plus rituximab versus immunochemotherapy in patients with relapsed/ refractory (r/r) diffuse large b-cell lymphoma (dlbcl) - Lotis-5	Carlo-Stella C; Linhares Y; Gandhi MD; Chung M; Adamis H; Ungar D; Hamadani M	Hemasphere. 2021;5:688
4.	Castro 2020	METODYKA	<b>Badanie obserwacyjne.</b> Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Comparative Effectiveness of Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin (R-GemOx) in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	Castro F; Surinach A; Launonen A; Thureson P-O; Felizzi F	Blood. 2020;136:41â€ 42

L. p.	Autor rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
5.	Cazelles 2021	METODY KA	<b>Badanie obserwacyjne.</b> Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT. Wyniki uwzględniają łącznie pacjentów leczonych w 2. i kolejnych liniach leczenia.	Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation.	Cazelles, Clarisse; Belhadj, Karim; Vellemans, HÃ©lÃ©ne; Camus, Vincent; Poullot, Elsa; Gaulard, Philippe; Veresezan, Liana; Itti, Emmanuel; Becker, StÃ©phanie; Carvalho, Muriel; Dupuis, Jehan; Le Bras, Fabien; LÃ©monnier, FranÃ§ois; Roulin, Louise; El Gnaoui, Taoufik;	Leuk Lymphoma. 2021 Sep;62(9):2161-2168. doi: 10.1080/10428194.2021.1901090. Epub 2021 Mar 25.
6.	Cazelles 2019	METODY KA	<b>Badanie obserwacyjne.</b> Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT. Wyniki uwzględniają łącznie pacjentów leczonych w 2. i kolejnych liniach leczenia.	Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-gemox) in refractory/relapsed (r/R) DLBCL. A real life study in patients ineligible for autologous transplantation	Cazelles, C.; Belhadj, K.; Vellemans, H.; Camus, V.; Copi-Bergman, C.; Veresezan, L.; Itti, E.; Becker, S.; Carvalho, M.; Dupuis, J.; Fabien, L.; LÃ©monnier, F.; Roulin, L.; El Gnaoui, T.; Jardin, F.; Mounier, N.; Tilly, H.; Haioun, C.	Hematological Oncology. 2019;37:429
7.	Cazelles 2018	METODY KA	<b>Badanie obserwacyjne.</b> Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT. Wyniki uwzględniają łącznie pacjentów leczonych w 2. i kolejnych liniach leczenia.	Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin (R-gemox) in refractory/relapsed patients not candidates for high-dose therapy with diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL). a single center study of 115 patients	Cazelles, C.; Belhadj, K.; Mounier, N.; Copie-Bergman, C.; Nicolae, A.; Pirenne, F.; Rahmouni, A.; Itti, E.; Carvalho, M.; Dupuis, J.; Lebras, F.; LÃ©monnier, F.; Salvado, C.; Scherman, E.; Roulin, L.; El Gnaoui, T.; Gaulard, P.; Haioun, C.	HemaSphere. 2018;2:91
8.	Corazzelli 2009	METODY KA	<b>Badanie obserwacyjne.</b> Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma.	Corazzelli, Gaetano; Capobianco, Gaetana; Arcamone, Manuela; Ballerini, Pier Ferruccio; Iannitto, Emilio; Russo, Filippo; Frigeri, Ferdinando; Becchimanzi, Cristina; Marcacci, Gianpaolo; De Chiara, Annarosaria; Pinto, Antonio	Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Oct;64(5):907-16. doi: 10.1007/s00280-009-0941-9. Epub 2009 Feb 15.

L. p.	Autor rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
9.	Cultrera 2010	METODY KA	Badanie kliniczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	A phase II study of gemcitabine, Rituximab, and Oxaliplatin in combination for relapsed/refractory non-hodgkin's lymphomas	Cultrera, J.L.; Liu, J.; Liboy, I.; Bello, C.M.; Sokol, L.; Sotomayor, E.M.; Santana, E.; Cabanillas, F.	Blood. 2010;116:
10	Davies 2019	INNE	Opis metodyki badania klinicznego ARGO; brak informacji o wynikach	ARGO: a randomised phase II study of atezolizumab with rituximab, gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy	Davies AJ; Tansley Hancock O; Cummin T; Caddy J; Stanton L; Burton C; Barrans S; Coleman A; Osborne W; McKay P; et al.	Hematological oncology. 2019;37:555â€ 556
11	Davies 2021	INNE	Badanie kliniczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	9p gain predicts outcomes in patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) treated with r-gemox +/- atezolizumab. argo: a randomised phase ii study	Davies A; McKay P; Osborne W; Stanton L; Tansley-Hancock O; Lawrence M; Mercer K; Allen A; Pottinger B; Zhelyazkova A; et al.	Hematological oncology. 2021;39:155â€ 156
12	Dhanapal 2017	METODY KA	<b>Badanie obserwacyjne.</b> Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Outcome for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab; a retrospective, multicentre study	Dhanapal, V.; Gunasekara, M.; Lianwea, C.; Marcus, R.; De Lord, C.; Bowcock, S.; Devereux, S.; Patten, P.; Yallop, D.; Wrench, D.; Fields, P.; Kassam, S.	Leukemia and Lymphoma. 2017;58:2051-2056
13	Dhanapal 2016	METODY KA	<b>Badanie obserwacyjne.</b> Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Outcome for patients with relapsed/refractory lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab	Dhanapal V; Gunasekara M; Chia L; Patten P; Marcus R; Devereux S; Yallop D; Wrench D; Fields P; De lord C; et al.	Haematologica. 2016;101:401â€ 402

L. p.	Autor rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
14	DRKS00023793 2021	INNE	Opis metodyki badania klinicznego GOAL II. Brak informacji o wynikach	A prospective, multicenter randomized phase II trial investigating Gemcitabine/Oxaliplatin/Rituximab with or without Tafasitamab (MOR208) for patients with relapsed/refractory aggressive Lymphoma	bd	<a href="https://trials.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023793">https://trials.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023793</a> . 2021;:
15	El-Gnaoui 2007	POPULACJA	Badanie kliniczne. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy.	El Gnaoui, T; Dupuis, J; Belhadj, K; Jais, J-P; Rahmouni, A; Copie-Bergman, C; Gaillard, I; Divin@, M; Tabah-Fisch, I; Reyes, F; Haioun, C	Ann Oncol. 2007 Aug;18(8):1363-8. doi: 10.1093/annonc/mdm133. Epub 2007 May 11.
16	El Gnaoui 2006	POPULACJA	Badanie kliniczne. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for high-dose therapy (HDT): A GELA study	EL Gnaoui, T.; Tilly, H.; Mounier, N.; Gisselbrecht, C.; Sebban, C.; Casasnovas, O.; Delarue, R.; Petrella, T.; Canioni, D.; Haioun, C.	Journal of Clinical Oncology. 2010;28:
17	Franch-Sarto 2019	METODYKA	<b>Badanie obserwacyjne.</b> Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Overall survival in patients with relapsed/refractory high grade B-cell lymphomas treated with gemcitabine, oxaliplatin with or without rituximab.	Franch-Sarto, Mireia; Sorigüe, Marc; LÁpez, Laia; Moreno, Miriam; Ribera, Josep-Maria; Sancho, Juan-Manuel	Leuk Lymphoma. 2019 Dec;60(13):3324-3326. doi: 10.1080/10428194.2018.1519813. Epub 2018 Oct 15.
18	Held 2023	INNE	Badanie kliniczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	R-GemOx Plus Nivolumab Vs R-GemOx As Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients: interim Analysis of the Niveau Trial, an International, Randomized Phase 3 Study of the AGMT, GLA, HOVON, Lysa and PLRG	Held G; Altmann B; Kerkhoff A; Gastinne T; Weber T; Casasnovas R-O; Tilly H; Da Silva MG; Hoffmann J; Tonino S; et al.	Blood. 2023;142:435



L. p.	Autor rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
19	Ionescu-Ittu 2018	METODY KA	Badanie obserwacyjne. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Comparable overall survival with rituximab-bendamustine (R-Benda) and rituximab-gemcitabine-oxaliplatin (R-Gemox) when used as second-line (2l) treatment for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A real-world study using us veterans health administration data	Ionescu-Ittu, R.; Shang, A.; Velde, N.V.; GuÃ©rin, A.; Lin, Y.; Shi, L.; Shi, S.; Qayum, N.	Blood. 2018;132:
20	Ionescu-Ittu 2019	METODY KA	Badanie obserwacyjne. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Second-line rituximab-bendamustine versus rituximab-gemcitabine-oxaliplatin in diffuse large B-cell lymphoma in the real world.	Ionescu-Ittu, Raluca; Shang, Aijing; Velde, Nancy V; Guerin, Annie; Lin, Yilu; Shi, Lizheng; Shi, Sherry; Qayum, Naseer	J Comp Eff Res. 2019 Oct;8(13):1067-1075. doi: 10.2217/ce-2019-0062. Epub 2019 Aug 27.
21	Kingsley 2022	INNE	Badanie kliniczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	ABCL-320 Initial Safety Run-In Results of the Phase 3 LOTIS-5 Trial: novel Combination of Loncastuximab Tesirine With Rituximab (Lonca-R) Versus Immunochemotherapy in Patients With R/R DLBCL	Kingsley E; Grosicki S; Kwiatek M; Salar A; Snauwaert S; Wang Y; Adamis H; Wang L; Depaus J	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2022;22:S372
22	Lee 2021	INNE	Opis metodyki badania klinicznego. Brak informacji o wynikach badania.	A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) with or without Selinexor in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (RR DLBCL)	Lee ST; Pinto A; Yimer H; Stevens D; Knopinska Posluszny W; Shum MK; Manda S; Leiba M; Canales M; Kazmierczak M; et al.	Blood. 2021;138:1420
23	Lopez 2008	POPULA CJA	Badanie kliniczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study.	Lopez A., Gutierrez, Palacios,; Blancas I, Navarrete M,; Morey, M; Perello A.; Alarcon A, ; Martinez, J.; Rodriguez J.	Eur J Haematol. 2008 Feb;80(2):127-32. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x. Epub 2007 Nov 20.

L. p.	Autor rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
24	Matasar 2022	INNE	Badanie dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Initial safety run-in results of the phase III POLARGO trial: polatuzumab vedotin plus rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients (pts) with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL)	Matasar MJ; Haioun C; Sancho J-M; Viardot A; Izquierdo AR; Martin EMD; Garcia-Sancho AM; Sandoval-Sus JD; Tilly H; Vandenberghe E; et al.	Journal of clinical oncology. 2022;40:
25	Mounier 2013	POPULACJA	Badanie kliniczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT. Wyniki uwzględniają pacjentów leczonych w 2. i 3. linii leczenia	Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial.	Mounier, Nicolas; El Gnaoui, Taoufik; Tilly, Herve; Canioni, Daniele; Sebban, Catherine; Casasnovas, Rene-Olivier; Delarue, Richard; Sonet, Anne; Beaussart, Pauline; Petrella, Tony; Castaigne, Sylvie; Bologna, Serge; Salles, Gilles; Rahmouni, Alain; Gaulard, Philippe;	Haematologica. 2013 Nov;98(11):1726-31. doi: 10.3324/haematol.2013.090597. Epub 2013 Jun 10.
26	Thurner 2020	INNE	Badanie kliniczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Brak raportowania wyników dla populacji pacjentów leczonych w 2. linii, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po wcześniejszym leczeniu i którzy nie kwalifikują się do ASCT	Pre-planned interim safety analysis of the niveau trial, a randomized phase 3 study for patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or progression not eligible for high-dose chemotherapy (HDT), testing nivolumab in combination with gemcitabine, oxaliplatin (GEMOX) plus rituximab (R) in case of B-cell lymphoma	Thurner L; Poeschel V; Altmann B; Tilly H; Andre M; Maerevoet M; Weber T; Homann J; Dreyling M; Maisonneuve H; et al.	Blood. 2020;136:32
27	Zhang 2011	INNE	Język publikacji: publikacja w języku chińskim	Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL	Zhang, H.; Wang, H.; Fu, K.; Hou, Y.; Li, W.; Zhou, S.; Qiu, L.; Qian, Z.; Liu, X.	Chinese Journal of Clinical Oncology. 2011;38:1107-1110