

## 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  
NIEKWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO PRZESZCZEPIENIA  
KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

Wersja 1.0



## 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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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]

[REDACTED]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE .....</b>	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>8</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy.....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	12
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>14</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	14
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej .....	17
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	18
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	19
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	20
2.5. Analiza statystyczna .....	20
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>21</b>
3.1. Przeszukanie dla interwencji .....	21
3.2. Przeszukania dla komparatorów.....	23
3.2.1. Tafasytamab i lenalidomid .....	23
3.2.2. Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab.....	26
<b>4. CHARAKTERYSTYKA I OCENA HOMOGENICZNOŚCI BADAŃ .....</b>	<b>28</b>
4.1. Badanie ALYCANTE .....	28
4.2. Analiza homogeniczności badań .....	29
4.2.1. Porównanie badań dla AXI-CEL i TAFA + LEN.....	29
4.2.2. Porównanie badań dla AXI-CEL i POLA + BR .....	30
<b>5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>36</b>
5.1. Przeżycie całkowite .....	36
5.2. Przeżycie wolne od zdarzeń.....	36
5.3. Przeżycie wolne od progresji choroby .....	39
5.4. Odpowiedź na leczenie .....	40
5.5. Zdarzenia niepożądane .....	42
5.6. Jakość życia pacjentów .....	43

<b>6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA</b>	<b>44</b>
<b>7. WNIOSKI</b>	<b>47</b>
<b>8. OGRANICZENIA</b>	<b>49</b>
<b>9. DYSKUSJA</b>	<b>50</b>
<b>10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA</b>	<b>52</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>53</b>
<b>12. SPIS TABEL, WYKRESÓW, RYSUNKÓW</b>	<b>59</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ</b>	<b>62</b>
A.1. Przeszukanie dla interwencji	62
A.1.1. Strategie wyszukiwania	62
A.1.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	64
A.1.3. Badania wykluczone z analizy	67
A.2. Przeszukanie dla tafasytamabu	102
A.2.1. Strategie wyszukiwania	102
A.2.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	104
A.2.3. Badania wykluczone z analizy	107
A.3. Przeszukanie dla polatuzumabu	110
A.3.1. Strategie wyszukiwania	110
A.3.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	112
A.3.3. Badania wykluczone z analizy	114
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ</b>	<b>117</b>
B.1. ALYCANTE	117
B.2. L-MIND	120
B.3. GO29365	123
<b>ANEKS C. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA ALYCANTE</b>	<b>130</b>
C.1. Ekspozycja na leczenie	130
C.2. Kolejne linie leczenia	130
C.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	130
<b>ANEKS D. WYNIKI BADANIA GO29365 DLA POLA DODANEGO DO SCHEMATU BR ...</b>	<b>132</b>
<b>ANEKS E. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA (RAPORTY EUDRAVIGILANCE I WHO)</b>	<b>134</b>
<b>ANEKS F. FORMULARZE STOSOWANE W ANALIZIE KLINICZNEJ</b>	<b>137</b>
F.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT	137
F.2. Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej	139



## Indeks skrótów

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

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

## Najważniejsze informacje

<b>Problem zdrowotny</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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>).</li></ul>
<b>Niezaspokojone potrzeby pacjentów z DLBCL w 2 linii leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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 pacjentów z szybkim nawrotem nie przekracza 2 lat.</li><li>• Leczenie 2. linii DLBCL w Polsce jest uzależnione od kwalifikacji lub braku kwalifikacji do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT; ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>), gdzie ASCT jest uznaną podstawą leczenia.</li><li>• U pacjentów niekwalifikujących się do tej metody terapii, w programie lekowym B.12 FM refundowane są aktualnie 2 terapie tj. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem oraz polatuzumab wedotyny skojarzony z bendamustyną i rytuksymabem.</li><li>• Oba schematy są refundowane od 2. linii leczenia DLBCL, jednak dostępność dowodów naukowych w źle rokującej populacji pacjentów 2. linii opornych lub szybko nawracających po leczeniu 1. linii jest bardzo ograniczona. Są to terapie o potwierdzanych korzyściach terapeutycznych, przy czym w populacji z szybkim nawrotem ich skuteczność nie została jednoznacznie potwierdzona ze względu na ograniczone dowody kliniczne dla tej specyficznej subpopulacji.</li></ul>
<b>Terapia AXI-CEL odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• 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.</li><li>• Skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL stosowanej w 2. linii leczenia DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT potwierdziły wyniki nierandomizowanego badania bez grupy kontrolnej o akronimie ALYCANTE</li><li>• W badaniu ALYCANTE 92% pacjentów leczonych AXI-CEL uzyskało odpowiedź na leczenie. Odsetki 6-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby oraz przeżyć całkowitych były wysokie i wynosiły odpowiednio 70% i 90%.</li><li>• Terapia AXI-CEL stosowana u pacjentów w 2. linii DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT charakteryzowała się typowym dla CAR-T, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa</li></ul>

# 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 nie 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 pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej dotyczący interwencji AXI-CEL. W wyniku tego przeszukania zidentyfikowano badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL (ALYCANTE). Ze względu na brak zidentyfikowanego badania randomizowanego porównującego AXI-CEL z komparatorami tj. schematem tafasytamab + lenalidomid (TAF + LEN) oraz polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR) konieczne było przeprowadzenie dwóch dodatkowych przeszukań ukierunkowanych na odnalezienie badań obejmujących dane dla ww. komparatorów.

## ■ Wyniki przeszukania

W wyniku przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań dla interwencji zidentyfikowano jedno badanie nierandomizowane II fazy bez grupy kontrolnej o akronimie ALYCANTE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL w DLBCL stosowanym w 2. linii u pacjentów z opornością lub po szybkim nawrocie, niekwalifikujących się do ASCT. W ramach przeszukań ukierunkowanych na odnalezienie badania dla schematu TAF + LEN i POLA + BR zidentyfikowano:

1 badanie nierandomizowane II fazy bez grupy kontrolnej (L-MIND) obejmujące pacjentów leczonych TAF + LEN w  $\geq 2$  linii DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT,

1 badanie randomizowane Ib/II fazy (GO29365) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo POLA + BR i BR obejmujące pacjentów w  $\geq 2$  linii DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

### **Badanie ALYCANTE**

Badanie ALYCANTE to wieloośrodkowa, nierandomizowana próba kliniczna II fazy bez grupy kontrolnej, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL w populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. Do badania włączano pacjentów z DLBCL. Kryterium kwalifikacji była choroba oporna lub szybki nawrót choroby ( $\leq 12$  miesięcy po zastosowaniu chemoimmunoterapii).

W ramach badania u 69 pacjentów przeprowadzono leukaferezę, a infuzję AXI-CEL otrzymało 62 pacjentów (90%). Mediana wieku pacjentów, którzy otrzymali AXI-CEL wynosiła 70 lat. Do badania kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 0, 1 lub 2, ale niemal wszyscy pacjenci (98%) charakteryzowali się stanem sprawności 0–1. U 55% pacjentów występowała choroba pierwotnie oporna, a u 45% szybko nawracająca.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ALYCANTE była całkowita odpowiedź metaboliczna na leczenie w 3 miesiącu od infuzji AXI-CEL w ocenie badacza<sup>1</sup>. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji badania ALYCANTE wynosiła 12 miesięcy.

## ■ Wyniki analizy klinicznej

### **Wyniki badania ALYCANTE**

Analiza uwzględniająca najnowszą, 12-miesięczną medianę okresu obserwacji badania ALYCANTE wykazała, że leczenie z zastosowaniem AXI-CEL wiązało się z:

uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 92% pacjentów, która w większości miała charakter całkowitej odpowiedzi (82%),

uzyskaniem całkowitej odpowiedzi metabolicznej w 3 miesiącu od infuzji u 76% pacjentów w ocenie badacza i u 69% pacjentów w ocenie niezależnej komisji,

długotrwałym charakterem uzyskanej odpowiedzi o czym świadczy brak osiągnięcia mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji,

Przy rocznej medianie okresu obserwacji, po zastosowaniu terapii AXI-CEL:

mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (w tym zgonu, progresji choroby, wprowadzenia kolejnej linii leczenia lub zdarzeń uniemożliwiających podanie AXI CEL) wynosiła 12,3 miesiąca,

mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 11,8 miesiąca.

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a estymowany odsetek pozostających przy życiu w 12. miesiącu od infuzji AXI-CEL wyniósł 78%. Estymowany odsetek pacjentów z PFS w 12. miesiącu od infuzji wyniósł 49%.

Uzyskane przez pacjentów z badania ALYCANTE 12-miesięczne odsetki OS i PFS są zbliżone do tych uzyskiwanych u pacjentów otrzymujących terapię AXI-CEL w 2. linii leczenia DLBCL, którzy kwalifikują się do

---

<sup>1</sup> Ocenę metaboliczną w odróżnieniu od odpowiedzi radiologicznej bada się z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT; ang. *Positron emission tomography computed tomography*), która po wcześniejszym wprowadzeniu do organizmu pacjenta radioznacznika w postaci fluorodeoksyglukozy (FDG) umożliwia wykrycie aktywności metabolicznej komórek nowotworowych.

ASCT włączonych do badania klinicznego ZUMA 7 (12- miesięczne odsetki OS i PFS 76% i 47%). Jednocześnie, odsetki OS i PFS z ALYCANTE są natomiast wyższe niż odsetki pacjentów z OS i PFS w 12. miesiącu od otrzymania terapii w bardziej obciążonej populacji badania ZUMA 1 otrzymującej AXI CEL od 3. linii leczenia (odpowiednio 59% i 44%). Powyższe wskazuje na bardzo wysoki potencjał AXI-CEL w odniesieniu do pozytywnego wpływu na przeżycie całkowite pacjentów, w tym także w grupie leczonej w 2. linii DLBCL niekwalifikującej się do ASCT.

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji był typowy dla terapii CAR-T. Najczęstszymi zdarzeniami były cytopenie (niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia) raportowane u 57–73% pacjentów. Charakterystyczny dla terapii zespół uwalniania cytokin (CRS; ang. *Cytokine release syndrome*) wystąpił u 94% pacjentów, aczkolwiek w większości przypadków zdarzenie to miało łagodne nasilenie – CRS w stopniu  $\geq 3$ . wystąpiło jedynie u 8% pacjentów.

### **Porównanie AXI-CEL i TAF + LEN**

W analizie homogeniczności badań ALYCANTE i L-MIND wykazano obszary heterogeniczności w zakresie populacji. Do badania ALYCANTE oprócz pacjentów z chorobą oporną włączano wyłącznie pacjentów z szybkim nawrotem tj. nawrotem występującym w ciągu  $\leq 12$  miesięcy po zakończeniu leczenia 1. linii. W badaniu L-MIND włączano pacjentów z nawrotem występującym po zastosowaniu ostatniej linii – nie ograniczono czasu występowania tego nawrotu. Niemniej w badaniu L-MIND podano wyniki dla podgrupy 20 pacjentów z opornością lub szybkim nawrotem po niepowodzeniu 1. Linii, co umożliwiło przeprowadzenie porównania o charakterze jakościowym poprzez zestawienie wyników badań ALYCANTE i L-MIND w zbliżonych populacjach.

Tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w grupach pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia dostarczyło przesłanek wskazujących na możliwą przewagę AXI-CEL nad TAF + LEN w zakresie:

mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, wynoszącej 11,8 mies. [8,4; NR] dla AXI-CEL i 9,1 mies. [3,9; NR] dla TAF+LEN,

odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, wynoszącego 92% dla AXI-CEL oraz 50% dla TAF+LEN.

Wyniki porównania w zakresie OS należy traktować z ostrożnością, gdyż dotyczą porównania bardzo różnych okresów obserwacji. W badaniu dotyczącym AXI-CEL dostępna była mediana okresu obserwacji wynosząca 12 mies., a w badaniu dla schematu TAF + LEN wyniki w zbliżonej populacji tj. pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia były dostępne dla ponad 60-miesięcznej mediany okresu obserwacji. Ze względu na duże różnice w medianach okresów obserwacji niemożliwe było porównanie wyników terapii AXI-CEL i TAF + LEN dotyczących przeżycia całkowitego. Przy rocznej medianie okresu obserwacji u pacjentów otrzymujących AXI-CEL nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, natomiast przy ponad 5-letniej medianie okresu obserwacji przeżycie całkowite pacjentów stosujących TAF + LEN w populacji zbliżonej do populacji z badania ALYCANTE (tj. pacjentów z szybkim nawrotem) wynosiło prawie 35 mies. Ze względu na brak danych w badaniu L-MIND nie było możliwe porównanie odsetków pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym.

Przeprowadzone porównanie AXI-CEL z TAF + LEN wskazuje na skuteczność obu analizowanych interwencji. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, a także ze względu na braki w dowodach dla badania L-MIND i różne okresy obserwacji w badaniach niemożliwe było wnioskowanie o równoważności obu leków jak również o przewadze jednego leku nad drugim lub odwrotnie.

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii wykazało, że u każdego leczonego AXI-CEL jak i TAF +LEN wystąpiło co najmniej jedno AE. W grupie otrzymującej AXI CEL raportowano zbliżony odsetek AE  $\geq 3$ . stopnia w porównaniu z grupą TAF + LEN (95% vs 78%).

### **Porównanie AXI-CEL i POLA + BR**

Możliwość porównania pośredniego terapii AXI-CEL z POLA + BR poprzedzono analizą homogeniczności badań ALYCANTE i GO29365. Obszarem wysokiej heterogeniczności występującej pomiędzy analizowanymi badaniami zaobserwowano w odniesieniu do charakterystyk populacji. W badaniu dla POLA + BR brali udział pacjenci od 2. linii leczenia. Spośród nich jedynie 11 (28%) otrzymywało POLA + BR w 2. linii – i dla tej grupy chorych raportowano wyniki skuteczności leczenia. Szybki nawrót po 1. linii leczenia wystąpił u 5 (6%) pacjentów z badania GO29365. Dla tych pacjentów nie raportowano odrębnych wyników.

Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała brak danych dotyczących efektywności klinicznej schematu POLA + BR w populacji docelowej niniejszej analizy tj. u pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia DLBCL. W badaniu GO29365 dostępne były jedynie wyniki dla 11 pacjentów leczonych w 2. linii DLBCL niezależnie od momentu wystąpienia nawrotu, a więc w populacji szerszej niż docelowa. Niemniej różnice w przebiegu choroby wśród pacjentów z 2. linii leczenia znacznie różnią się od przebiegu choroby wśród pacjentów będących po wczesnym nawrocie wcześniejszej linii leczenia, co zostało zobrazowane w wynikach dla obu podgrup z badania L-MIND. Wobec powyższego odstąpiono od porównania AXI-CEL z POLA + BR – porównywanie populacji o cięższym przebiegu i gorszym rokowaniu z badania ALYCANTE z populacją o lepszym rokowaniu i łagodniejszym przebiegu DLBCL nie jest wiarygodne i uzasadnione.

### **Wnioski końcowe**

AXI-CEL to wysoce skuteczna opcja terapeutyczna dla bardzo obciążonej i źle rokującej populacji pacjentów z opornością lub szybkim nawrotem po 1. linii leczenia, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Terapia pozwala uzyskać wysokie wartości przeżycia wolnego od progresji choroby jak również wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie. Brak uzyskanej mediany dla przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych AXI-CEL, przy jednocześnie wysokich odsetkach pacjentów będących przy życiu w 12. miesiącu po infuzji leku wskazuje na wysoki potencjał skuteczności tej w terapii w zakresie poprawy przeżycia chorych. Jednocześnie jest to terapia o stosunkowo dobrze poznanym i tolerowanym profilu bezpieczeństwa, która może poszerzyć możliwości leczenia źle rokującego, opornego lub wcześnie nawracającego DLBCL.



# 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 nie 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"><li>• u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,</li><li>• oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT)</li><li>• i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.</li></ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aksykabtagen cyloleucel stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Yescarta [4].</li></ul>
Komparator	<ul style="list-style-type: none"><li>• schemat złożony z tafasytamabu i lenalidomidu (TAF + LEN),</li><li>• schemat złożony z polatuzumabu wedyotyny, bendamustyny i rytuksymabu (POLA + BR).</li></ul>



Obszar	Opis
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie całkowite.</li><li>• progresja choroby,</li><li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li><li>• bezpieczeństwo terapii,</li><li>• jakość życia pacjentów.</li></ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej,</li><li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li><li>• przeglądy systematyczne.</li></ul>

## 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

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano trzech oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (AIX-CEL), jednak spodziewając się braku badań bezpośrednio porównujących analizowane opcje terapeutyczne w populacji docelowej, przeprowadzono także przeszukania ukierunkowane na identyfikację badań dla komparatorów (POLA+BR, TAF+LEN).

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 (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

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

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	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"> <li>• u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,</li> <li>• oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT).</li> </ul>	• X
<b>Interwencja</b>	• Aksykabtagen cyloleucel stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Yescarta [4].	• X
<b>Komparator</b>	• Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN) • Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR) <i>Brak ograniczeń dot. komparatora w przypadku badań obserwacyjnych i nRCT</i>	• X
<b>Punkty końcowe</b>	• Przeżycie całkowite. • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	• Parametry farmakokinetyczne.
<b>Metodyka</b>	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. • nierandomizowane badania kliniczne (nRCT), w tym badania bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.	• Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
<b>Inne</b>	• 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.	• X

**Tabela 3.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla TAF + LEN

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	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"> <li>• u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,</li> <li>• oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT).</li> </ul> <i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji zbliżonej do docelowej.</i>	• X
<b>Interwencja</b>	• Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN)	• X
<b>Komparator</b>	• Brak ograniczeń	• X
<b>Punkty końcowe</b>	• Przeżycie całkowite. • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • minimalna choroba resztkowa, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	• Parametry farmakokinetyczne.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,</li> <li>• nierandomizowane badanie kliniczne, w tym badania bez grupy kontrolnej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania obserwacyjne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• X</li> </ul>

**Tabela 4.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla POLA + BR

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,</li> <li>• oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT).</li> </ul> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji zbliżonej do docelowej.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• X</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• X</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak ograniczeń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• X</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite.</li> <li>• progresja choroby,</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>• minimalna choroba resztkowa,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametry farmakokinetyczne.</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej,</li> <li>• nierandomizowane badanie kliniczne, w tym badania bez grupy kontrolnej.</li> <li>• badania obserwacyjne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• X</li> </ul>

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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.

### 2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono trzy przeszukania źródeł informacji medycznej:

- **Pierwsze przeszukanie** ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych dla AXI-CEL umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla interwencji.
- **Drugie przeszukanie** ukierunkowane na odnalezienie badań klinicznych dla schematu TAF + LEN w populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT.
- **Trzecie przeszukanie** ukierunkowane na odnalezienie badań klinicznych dla schematu POLA + BR w populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. W celu identyfikacji badań dla terapii skojarzonej POLA + BR oparto się o przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach analizy klinicznej załączonej do wniosku refundacyjnego o finansowanie leku Polivy opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [5].

W ramach przeszukania dla AXI-CEL oraz przeszukania dla TAF + LEN przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianym substancjom, 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.

Strategie wyszukiwania opracowane przez HTAC (dla AXI-CEL i TAF + LEN) zostały zaprojektowane 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 ustalone strategie przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■).

Szczegóły dotyczące oryginalnej strategii wyszukiwania dla POLA + BR zawarto w Analizie Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Polivy<sup>2</sup> opublikowanego na BIP AOTMiT w 2020 roku [5].

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. 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 dla interwencji AXI-CEL przeprowadzono 17 kwietnia 2023 roku, a przeszukanie dla TAF + LEN przeprowadzono 1 czerwca 2023 roku. Aktualizację obu przeszukań przeprowadzono 14 września 2023 roku i 23 października 2023 roku. Z kolei aktualizację przeszukania dla schematu POLA + BR przeprowadzonego w Analizie Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Polivy opublikowanej na BIP AOTMiT w 2020 roku [5] przeprowadzono 29 września 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 nierandomizowanych przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym, wielośrodkowym badaniom z konsekwentnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto, autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach [7] (Aneks F.2).

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* [8]. 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). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [8].

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stan sprawności),
- 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 oraz ukrycie kodu alokacji w RCT, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).



## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

W analizie klinicznej w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji głównych<sup>2</sup> do badań i dla tych danych przedstawionych w tabelach w Rozdz. 5 nie podawano źródła. Ponadto w uzasadnionych przypadkach ekstrahowano również dane z pozostałych publikacji do badań i dla takich danych każdorazowo podawano źródło w przypisach.

## 2.5. Analiza statystyczna

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N [%]), natomiast punkty końcowe ciągłe w postaci średniej, o ile nie zaznaczono inaczej. Punkty końcowe zależne od czasu (*time-to-event*), takie jak przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) czy przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) zaprezentowano w postaci median i 95-procentowego przedziału ufności. W przypadku punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych.

Porównanie o charakterze jakościowym (zestawienia tabelaryczne) przeprowadzono w pierwszej kolejności dla możliwie jak najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w badaniach i dodatkowo dla najdłuższego okresu obserwacji. W przypadku braku zbliżonych okresów obserwacji przeprowadzono zestawienie wyników dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z każdego z porównywanych badań.

---

<sup>2</sup> Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.



## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 2975 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2325 pozycji, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 154 pozycje bibliograficzne. Dodatkowo w innych źródłach przeanalizowano 1720 pozycji bibliograficznych, a do dalszej analizy włączono 3 publikacje.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło jedno nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie **ALYCANTE** opisane w 6 publikacjach (Tabela 5, Rysunek 1).

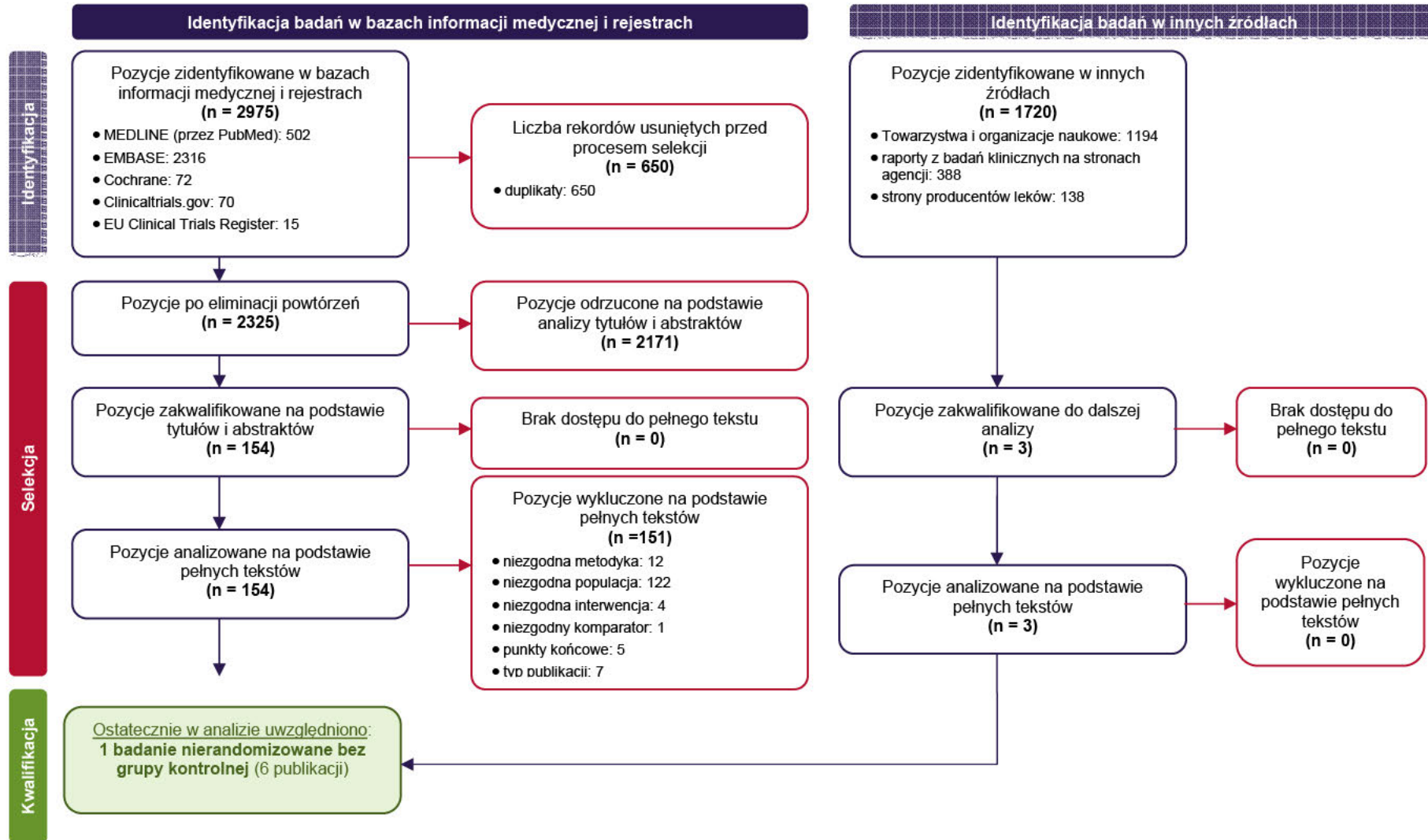
W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej (RWE, ang. *real-world evidence*) ani przeglądów systematycznych odpowiadających kryteriom kwalifikacji do analizy klinicznej.

Tabela 5.  
Publikacje do włączonych w ramach analizy klinicznej badania ALYCANTE

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Houot 2023a*	Publikacja pełnotekstowa	[9]
2.	Houot 2023b	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[10, 11]
3.	Houot 2022a	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[12, 13]
4.	Houot 2022b	Abstrakt konferencyjny	[14]
5.	NCT04531046	Raport z clinicaltrials.gov	[15]
6.	EUCTR-2020-001868-28	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[16]

\*Publikacja główna

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



## 3.2. Przeszukania dla komparatorów

### 3.2.1. Tafasytamab i lenalidomid

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 569 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 452 pozycji bibliograficznych. W analizie w oparciu o pełne teksty uwzględniono 27 publikacji. Dodatkowo selekcji poddano 282 pozycje bibliograficzne zidentyfikowane w dodatkowych źródłach, z których do dalszej analizy zakwalifikowano 9 publikacji.

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło jedno nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej o akronimie **L-MIND** opisane w 29 publikacjach (Tabela 6, Rysunek 2).

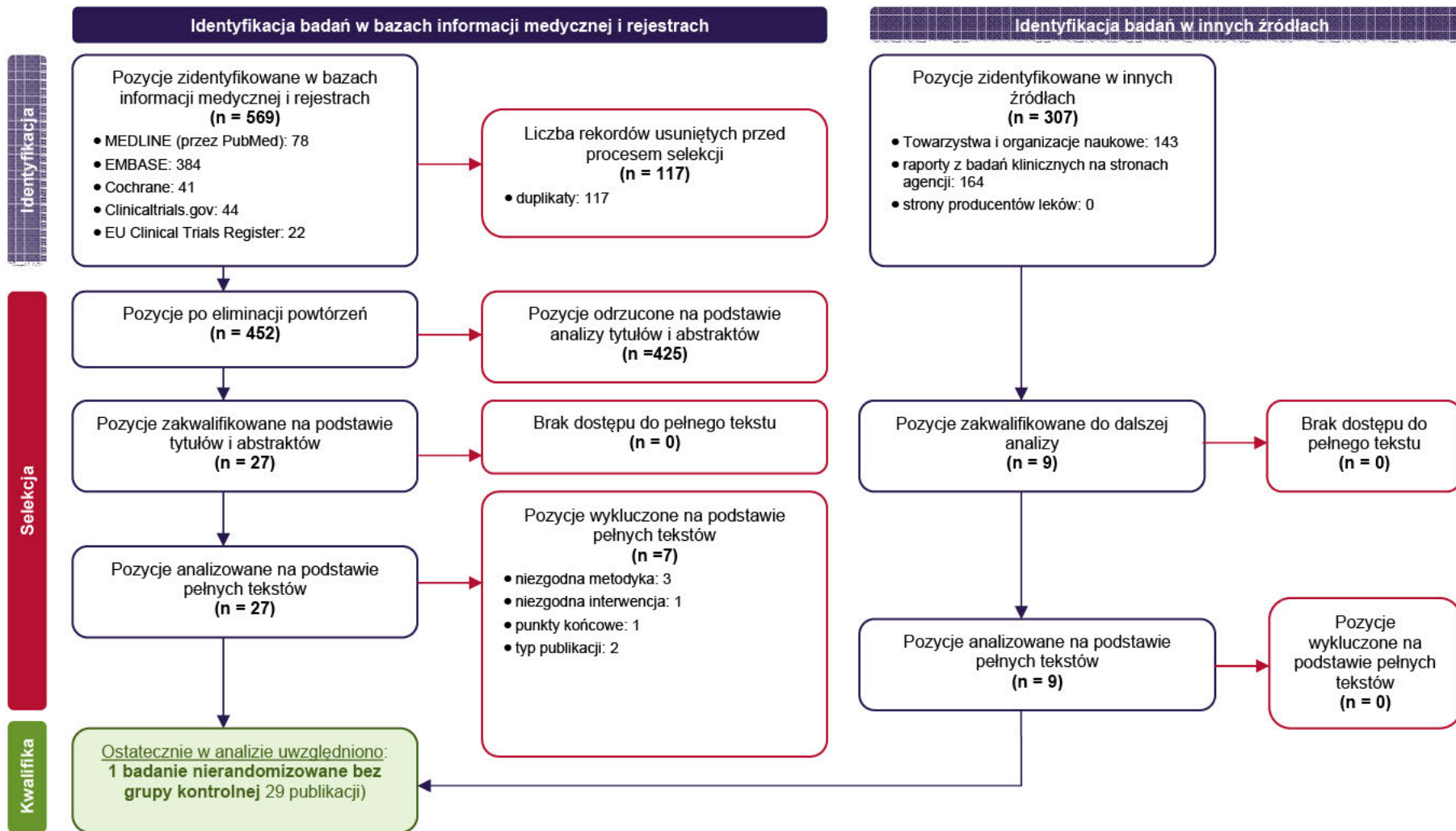
**Tabela 6.**  
Publikacje do włączonego badania L-MIND

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Salles 2020a*	Publikacja pełnotekstowa	[17]
2.	Salles 2021	Abstrakt konferencyjny	[18]
3.	Salles 2020b	Abstrakt i poster konferencyjny	[19, 20]
4.	Salles 2020c	Abstrakt konferencyjny	[21]
5.	Salles 2020d	Abstrakt konferencyjny	[22]
6.	Salles 2019	Abstrakt konferencyjny	[23]
7.	Duell 2023a	Publikacja pełnotekstowa	[24]
8.	Duell 2023b	Poster konferencyjny	[25]
9.	Duell 2023c	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[26, 27]
10.	Duell 2023d	Abstrakt konferencyjny	[28]
11.	Duell 2023e	Poster konferencyjny	[29]
12.	Duell 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[30, 31]
13.	Duell 2021a	Publikacja pełnotekstowa	[32]
14.	Duell 2021b	Abstrakt konferencyjny	[33]
15.	Duell 2021c	Abstrakt konferencyjny	[34]
16.	Duell 2020	Abstrakt konferencyjny	[35]
17.	Duell 2019a	Abstrakt konferencyjny	[36]
18.	Duell 2019b	Abstrakt konferencyjny	[37]
19.	Dull 2021	Abstrakt konferencyjny	[38]
20.	Gonzalez-Barca 2020	Abstrakt konferencyjny	[39]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
21.	<b>Jain 2020</b>	Abstrakt konferencyjny	[40]
22.	<b>Maddocks 2020</b>	Abstrakt konferencyjny	[41]
23.	<b>Maddocks 2019</b>	Abstrakt konferencyjny	[42]
24.	<b>NCT02399085</b>	Raport z clinicaltrials.gov	[43]
25.	<b>EUCTR-2014-004688-19</b>	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[44]
26.	<b>Raport EMA dotyczący oceny TAF + LEN</b>		[45]
27.	<b>Raport NICE dotyczący oceny TAF + LEN</b>		[46]
28.	<b>Raport FDA dotyczący oceny TAF + LEN</b>		[47]
29.	<b>Raport CADTH dotyczący oceny TAF + LEN</b>		[48]

\*Publikacja główna

Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych dla TAF + LEN odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



### 3.2.2. Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab

W ramach przeglądu systematycznego 2020 roku [5] zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne GO29365 opisane w 4 publikacjach, które spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. W toku prac nad niniejszą analizą kliniczną dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego, w wyniku którego odnaleziono łącznie w bazach 674 pozycje bibliograficzne, w tym powtarzające się tytuły. Po usunięciu duplikatów przeanalizowano 483 publikacje kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 16 pozycji bibliograficznych. W ramach przeszukania dodatkowych źródeł wiedzy medycznej odnaleziono 307 publikacji, a do dalszej analizy zakwalifikowano 2 pozycje bibliograficzne.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji nie odnaleziono żadnego nowego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Zidentyfikowano natomiast 6 dodatkowych publikacji do badania randomizowanego GO29365.

Ostatecznie do analizy klinicznej dla komparatora POLA + BR zakwalifikowano jedno randomizowane badanie **GO29365** opisane w 10 publikacjach (Tabela 7, Rysunek 3).

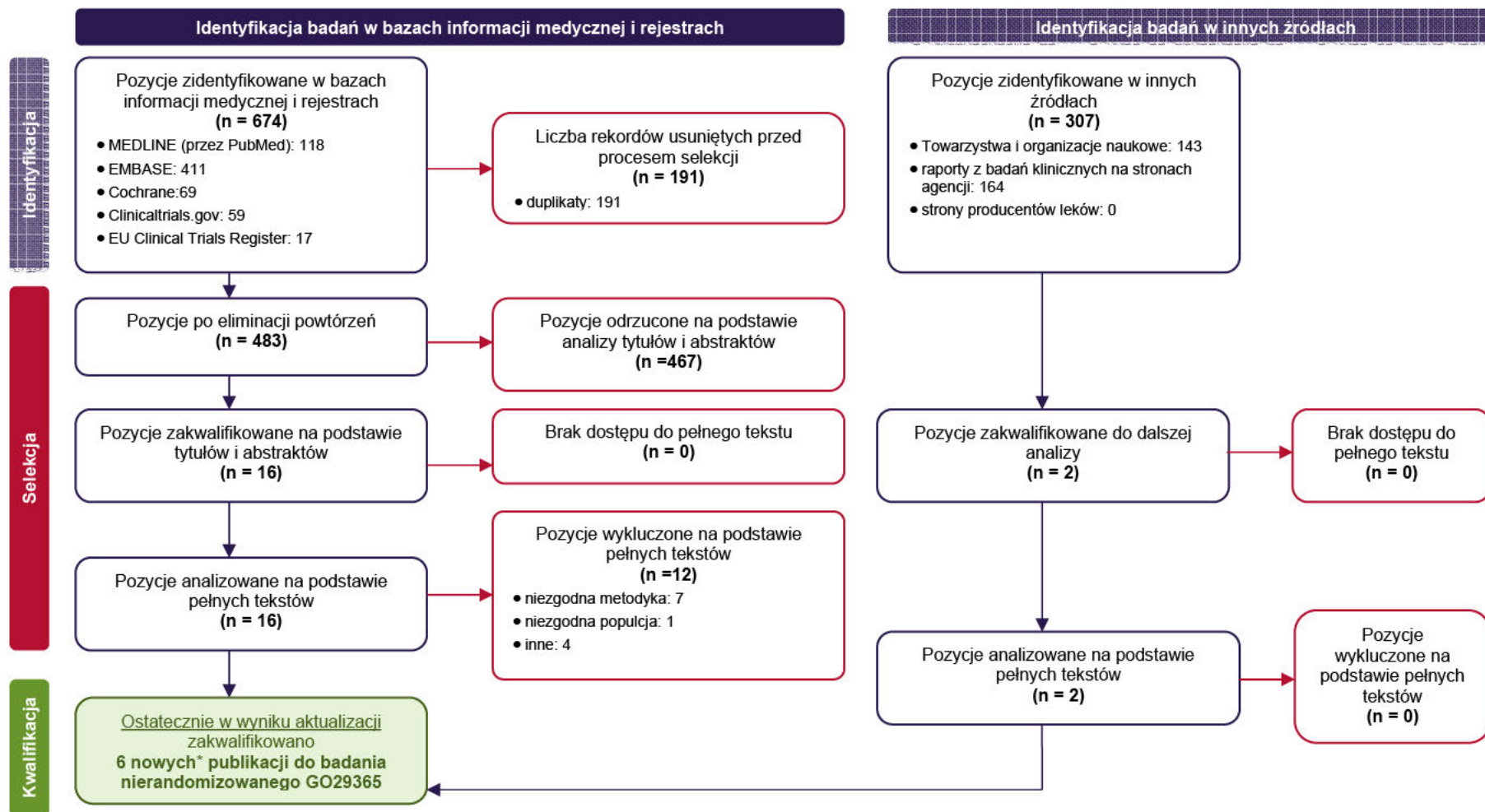
Tabela 7.  
Publikacje do włączonego badania GO29365

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Sehn 2019*	Publikacja pełnotekstowa	[49]
2.	Sehn 2020	Poster konferencyjny	[50]
3.	Sehn 2021	Abstrakt konferencyjny	[51]
4.	Sehn 2022	Publikacja pełnotekstowa	[52]
5.	NCT02257567	Raport z clinicaltrials.gov	[53]
6.	EUCTR 2014-001361-28	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[54]
7.	Raport EMA dotyczący oceny POLA + BR		[55]
8.	Raport EUnetHTA dotyczący oceny POLA + BR		[56]
9.	Raport FDA dotyczący oceny POLA + BR		[57]
10.	Raport NICE dotyczący oceny POLA + BR		[58]

\*Publikacja główna.



Rysunek 3. Schemat selekcji badań klinicznych dla POLA + BR odnalezionych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dla produktu Polivy [59]



\*Ostatecznie włączono 10 publikacji (4 publikacje z przeglądu systematycznego dla Polivy i 6 z aktualizacji tego przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy [59])

## 4. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań

### 4.1. Badanie ALYCANTE

Badanie ALYCANTE to wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej (typ II D wg) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT. Do badania kwalifikowano pacjentów, których wiek ( $\geq 65$  lat) lub obecność chorób współistniejących nie pozwalały na przeprowadzenie procedury ASCT, natomiast wykluczano pacjentów, u których przeprowadzono ASCT już wcześniej. Niezbędnym kryterium kwalifikacji była także obecność choroby opornej lub szybki nawrót po leczeniu 1. linii ( $\leq 12$  miesięcy).

Kryteria kwalifikacji do badania ALYCANTE spełniło 69 pacjentów. U wszystkich zakwalifikowanych przeprowadzono leukaferезę, natomiast infuzję AXI-CEL otrzymało 62 chorych<sup>3</sup> (90%). Mediana wieku 62 pacjentów, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL wyniosła 70 lat. Przewagę w badaniu stanowili mężczyźni (76%). U 84% pacjentów zdiagnozowano DLBCL, a u 10% HGBL, natomiast u pozostałych pacjentów zdiagnozowano chłoniaka grudkowego (FL, 5%) lub chłoniaka grudkowego z możliwą transformacją do DLBCL (TFL, 2%).

Do badania włączano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0–2, przy czym u niemal wszystkich (tj. u 98%) stan sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. Ponad połowa pacjentów (55%) charakteryzowała się opornością na leczenie 1. linii, a u pozostałych wystąpił nawrót w ciągu  $\leq 12$  miesięcy od rozpoczęcia leczenia 1. linii.

AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej  $2 \times 10^6$  limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała po uprzednim 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. Terapię pomostową zastosowano u 84% pacjentów badania ALYCANTE, u niemal wszystkich (98%) był to schemat R-GEMOX. Odpowiedź na terapię pomostową uzyskało 35% pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ALYCANTE była całkowita odpowiedź metaboliczna oceniana przez badacza w 3 miesiącu po infuzji AXI-CEL. W tym miejscu należy przypomnieć, że ocenę metaboliczną w odróżnieniu od odpowiedzi radiologicznej bada się z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT; ang. *Positron*

---

<sup>3</sup> Pierwotnie leukaferезę przeprowadzono u 44 pacjentów. Wskutek zmiany protokołu badania ALYCANTE uwzględniono zwiększenie populacji badania o dodatkowych 25 pacjentów.



*emission tomography-computed tomography*), która po wcześniejszym wprowadzeniu do organizmu pacjenta radioznacznika w postaci fluorodeoksyglukozy (FDG) umożliwia wykrycie aktywności metabolicznej komórek nowotworowych [60]. W badaniu oceniano również najlepszą ogólną odpowiedź radiologiczną na leczenie (ORR), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite chorych (OS) oraz bezpieczeństwo terapii.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona została u wszystkich pacjentów włączonych do badania – w przypadku analizy EFS (ITT) lub u pacjentów, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL (mITT) – przypadku analizy OS, PFS, ORR i bezpieczeństwa.

Badanie ALYCANTE jest w toku. Do chwili zamknięcia niniejszej analizy dostępne były 2 analizy pośrednie:

- 1. analiza (IA1) gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła: 10 mies. (zakres: [2,1–14,6]; cut-off: 17 października 2023 roku),
- 2. analiza (IA2) gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła: 12 mies. (zakres: 2,1–17,9; cut-off: 19 stycznia 2023 roku)

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono za pomocą skali NICE i oceniono je na 7 punktów w 8-punktowej skali. W ramach oceny nie przyznano punktu ze względu na brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów. Sponsorem badania była *The Lymphoma Academic Research Organisation*.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania ALYCANTE przedstawiono w Aneksie (A.3).

## 4.2. Analiza homogeniczności badań

### 4.2.1. Porównanie badań dla AXI-CEL i Tafa + LEN

W celu określenia możliwości porównania terapii AXI-CEL z TAF + LEN w populacji pacjentów z opornością lub szybkim nawrotem po terapii 1. linii niekwalifikujących się do ASCT porównano ze sobą badania ALYCANTE oraz L-MIND.

Badanie ALYCANTE jest badaniem w toku z planowanym 3-letnim *follow-up*, natomiast badanie L-MIND jest badaniem zakończonym. Oba badania zostały zaprojektowane jako nierandomizowane próby kliniczne bez grupy kontrolnej. W badaniu dla AXI-CEL najdłuższa opublikowana aktualnie mediana okresu obserwacji wynosi 1 rok. W badaniu L-MIND najdłuższa mediana okresu obserwacji przekracza 5 lat.

DLBCL zdiagnozowano u 84% pacjentów z badania ALYCANTE, a w badaniu L-MIND u 67%. U pozostałych pacjentów z obu badań zdiagnozowano HGBL (odpowiednio 10% i 2%), chłoniaka

grudkowego (odpowiednio 5% i 4%). Ponadto w badaniu ALYCANTE u 2% pacjentów zdiagnozowano chłoniaka grudkowego z możliwą transformacją do DLBCL (TFL), a w badaniu L-MIND chłoniaka złożonego z komponentą DLBCL (11%), chłoniaka strefy brzeżnej (6%), DLBCL wirus Epstein-Barr pozytywnego (3%), DLBCL T i/lub licznymi histiocytami (3%), chłoniaka z komórek płaszczka (1%). U 3% pacjentów z badania L-MIND nieznana była dokładna diagnoza chłoniaka.

Zgodnie z kryteriami wykluczenia, w badaniu L-MIND nie mogli brać udziału pacjenci z rearanżacjami aktywującymi dwa lub trzy onkogeny rozpoznane metodą FISH (MYC z BCL2 i/lub BCL6), aczkolwiek z charakterystyki wyjściowej wynika, że u 2% pacjentów stwierdzono rearanżacje. W badaniu ALYCANTE występowanie powyżej wymienionych zmian cytogenetycznych nie stanowiło kryterium wykluczenia – zgodnie z charakterystyką wyjściową w badaniu brało udział prawie 10% pacjentów z HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6.

Badania różniły się pod względem uprzednio przebytych linii leczenia DLBCL. Do badania ALYCANTE kwalifikowano wyłącznie pacjentów leczonych w ramach 2. linii, natomiast do badania L-MIND kwalifikowali się pacjenci leczeni od 2. do 4. Linii. U połowy pacjentów badania L-MIND zastosowano uprzednio 1 linię leczenia, u kolejnych 43% pacjentów zastosowano wcześniej 2 linie leczenia, a u pozostałych 6% i 1% odpowiednio 3 i 4 wcześniejsze linie leczenia. Niemniej autorzy badania L-MIND raportowali wyniki dla podgrupy 40 chorych leczonych w 2. linii.

Badania ALYCANTE i L-MIND cechowały się także heterogenicznością w zakresie kryteriów kwalifikacji odnośnie typu nawrotu choroby. Do badania ALYCANTE poza pacjentami opornymi kwalifikowano wyłącznie pacjentów z szybkim nawrotem tj. nawrotem występującym w ciągu  $\leq 12$  miesięcy po leczeniu 1. linii. W przypadku badania L MIND włączano pacjentów opornych lub z nawrotem występującym po ostatniej linii terapii, przy czym wśród 40 pacjentów leczonych w ramach 2. linii, szybki nawrót po 1. linii dotyczył 20 osób, co stanowiło 25% całej populacji badania. W pracy L-MIND raportowano wyniki skuteczności dla tej subpopulacji odnoszące się do median OS, PFS oraz wyników związanych z odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania (Tabela 11).

Badania ALYCANTE i L-MIND cechują się heterogenicznością związaną z charakterystykami populacji oraz okresem obserwacji. Niemniej dostępność wyników dla pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. dla chorych z opornością lub szybkim nawrotem po niepowodzeniu leczenia 1. linii umożliwia przeprowadzenie porównania o charakterze jakościowym, mającego formę zestawienia wyników obu badań. Ze względu na niską liczebność grupy leczonej TAF + LEN (20 chorych) wyniki tych zestawień należy traktować i interpretować z ostrożnością.

#### 4.2.2. Porównanie badań dla AXI-CEL i POLA + BR

Możliwość porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL i POLA + BR poprzedzono analizą homogeniczności badania ALYCANTE i GO293365.

Badanie ALYCANTE to nierandomizowana próba kliniczna bez grupy kontrolnej, natomiast badanie GO293365 to badanie kliniczne z randomizacją. Badania różniły się pod względem okresów obserwacji. W badaniu dla AXI-CEL najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wynosiła 12 mies., a w przypadku badania GO29365 42,9 mies. (Tabela 64). Wszyscy pacjenci z badania ALYCANTE otrzymywali terapię w ramach 2. linii leczenia, byli to wyłącznie pacjenci oporni na wcześniej stosowane leczenie lub z szybkim nawrotem choroby (tj. występującym w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia 1. linii). W badaniu dla POLA + BR brali udział pacjenci od 2. linii leczenia. Spośród wszystkich uczestników badania, tylko 11 (28%) pacjentów leczonych było w ramach 2. linii. Zgodnie z odnalezionymi danymi szybki nawrót po 1. linii leczenia wystąpił u pojedynczych pacjentów z badania GO29365 (5 osób).

Co istotne, w badaniu GO29365 dostępne były mediany OS, PFS i odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskiwanych w populacji pacjentów leczonych w 2. linii leczenia, ale nie raportowano danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia, a więc w populacji zbliżonej do populacji pacjentów z badania ALYCANTE. W tym miejscu należy zaznaczyć, że w populacji pacjentów po szybkim nawrocie efekty terapeutyczne kolejnych linii są znacznie gorsze niż w populacji z nawrotem bez względu na czas wystąpienia. Przykładowo, w badaniu dla TAF + LEN mediany OS i PFS u pacjentów z szybkim nawrotem były krótsze niż w populacji bez względu na szybkość wystąpienia nawrotu odpowiednio o 11 i 14 mies. (Tabela 8). Oznacza to, że populacja pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii i 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. Wobec powyższego porównanie dwóch opcji terapeutycznych na podstawie wyników uzyskanych w tak bardzo zróżnicowanych populacjach byłoby nieuzasadnione. Stąd też w niniejszej analizie odstąpiono od porównania wyników badania ALYCANTE uwzględniającego pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia z wynikami pacjentów leczonych w 2. linii z badania GO29365. Wyniki badania GO29365 w populacji 2. linii przedstawiono w celach poglądowych w aneksie (Aneks D).

Tabela 8.

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 <sup>a</sup>	2. linia	Szybki nawrót po 1. linii leczenia <sup>a</sup>	2. linia
ORR; n/N (%)	10/20 (50%)	27/40 (68%)	bd	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%

Mediana okresu obserwacji wynosiła ≥60 mies.; a) Dane pochodzą z publikacji Duell 2023a.

**Tabela 9.**  
**Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań ALYCANTE, L-MIND, GO29365**

Kryterium	ALYCANTE	L-MIND	GO29365
<b>Interwencje/Porównania</b>	AXI-CEL	TAF + LEN	POLA + BR vs BR
<b>Metodyka badania</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Randomizowane badanie kliniczne w układzie grup równoległych
<b>Faza badania</b>	II	II	II
<b>Etap badania</b>	W toku	Zakończone	Zakończone
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>	Całkowita odpowiedź metaboliczna na leczenie w 3 miesiącu od infuzji AXI-CEL w ocenie badacza	Ogólna odpowiedź na leczenie	Całkowita odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii w ocenie niezależnego komitetu
<b>Dostępne okresy obserwacji (mediana)</b>	10 mies. [2,1; 14,6] 12 mies. [2,1; 17,9]	13,2 mies. 17,3 mies. 22,7 mies. ≥35 mies. ≥60 mies. <sup>a</sup>	22,3 mies. 30 mies. 42,9 mies.

a) Mediana okresu obserwacji, dla której są dostępne wyniki dla pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia.

Tabela 10.  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki populacji z badań ALYCANTE, L-MIND, GO29365

Kryterium	ALYCANTE	L-MIND		GO29365		
		AXI-CEL	TAF + LEN		POLA + BR	
			Pacjenci po 1 linii leczenia	Wszyscy pacjenci	Pacjenci po 1 linii leczenia	Wszyscy pacjenci
<b>Liczebność populacji</b>	62 <sup>a</sup>	40	81	11	40	
<b>Rasa lub grupa etniczna (%)</b>	<b>Biała</b>	bd	bd	89%	bd	65%
	<b>Azjatycka</b>	bd	bd	2%	bd	15%
	<b>Czarna</b>	bd	bd	bd	bd	8%
	<b>Nieznana</b>	bd	bd	7%	bd	bd
<b>Diagnoza choroby (ocena centralna)</b>	<b>DLBCL</b>	84%	bd	67%	91%	95%
	<b>Chłoniak złożony (z komponentą DLBCL)</b>	0%	bd	11%	bd	bd
	<b>HGBL z rearanzacją MYC z BCL2 i/lub BCL6</b>	10%	bd	2%	bd	bd
	<b>Chłoniak grudkowy z możliwą transformacją do DLBCL, bliżej nieokreślony (TFL)</b>	2%	bd	0%	bd	bd
	<b>DLBCL wirus Epstein Barr pozytywny</b>	0%	bd	3%	bd	bd
	<b>DLBC z licznymi komórkami T i/lub histiocytami</b>	0%	bd	3%	bd	bd
	<b>Chłoniak grudkowy (niezależnie od stopnia)</b>	bd	bd	bd	bd	3%
	<b>Chłoniak grudkowy stopnia 3B</b>	2%	bd	0%	bd	bd
	<b>Chłoniak grudkowy stopnia 2 +3A</b>	bd	bd	1%	bd	bd
	<b>Chłoniak grudkowy stopnia 1,2 i 3A<sup>b</sup></b>	2%	bd	0%	bd	bd
	<b>Chłoniak grudkowy stopnia 2</b>	0%	bd	3%	bd	bd
	<b>Chłoniak grudkowy z możliwą transformacją do DLBCL, bliżej nieokreślony</b>	3%	bd	0%	bd	bd
	<b>Chłoniak strefy brzeżnej</b>	0%	bd	6%	bd	bd

Kryterium		ALYCANTE	L-MIND		GO29365	
Schemat leczenia		AXI-CEL	TAF + LEN		POLA + BR	
			Pacjenci po 1 linii leczenia	Wszyscy pacjenci	Pacjenci po 1 linii leczenia	Wszyscy pacjenci
<b>Chłoniak z komórek płaszczą</b>		0%	bd	1%	bd	bd
<b>Chłoniak Burkitta</b>		0%	0%	0%	bd	3%
<b>Nieznana</b>		0%	bd	3%	0%	0%
<b>Wiek pacjentów</b>		70 (49–81)	72 (53–86)	72 (62–76)	72 (56–86)	67 (33–86)
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	<b>0</b>		bd	36%		
	<b>1</b>	100%	bd	56%	73%	83%
	<b>2</b>	0%	bd	9%	27%	15%
<b>Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)</b>	<b>1</b>	100%	100%	50%	100%	28%
	<b>2</b>	0%	ND	43%	ND	28%
	<b>3</b>	0%	ND	6%	ND	
	<b>4</b>	0%	ND	1%	ND	45%
<b>Choroba pierwotnie oporna (%)</b>		55%	15%	19%	bd	
<b>Szybki nawrót (%)</b>		45%	50%	bd	45% <sup>c</sup>	80%
<b>Wcześniejszy przeszczep ASCT (%)</b>		5%	5%	11%	bd	bd
<b>Rearanżacja MYC + BCL2, BCL6 lub obie rearanżacje</b>		10%	0%	0%	bd	be

a) Przedstawiono dostępną charakterystykę 62 pacjentów, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL.

b) Diagnoza choroby w badaniu ALYCANTE przeprowadzona centralnie

c) Pacjenci z czasem trwania odpowiedzi na 1. linię leczenia ≤12 miesięcy.



Tabela 11.  
Ocena homogeniczności badań ALYCANTE, L-MIND i GO29365 w zakresie dostępności ocenianych punktów końcowych

Punkt końcowy	AXI-CEL Badanie ALYCANTE		TAF + LEN Badanie L-MIND		POLA + BR Badanie GO29365		
	2. linia leczenia i szybki nawrót	2. linia leczenia i szybki nawrót	2. linia leczenia	≥2. linia leczenia	2. linia leczenia i szybki nawrót	2. linia leczenia	≥2. linia leczenia
Mediana OS	√	√	√	√	X	√	√
12-miesięczne OS	√	X	√	√	X	X	√
Mediana PFS	√	√	√	√	X	√	√
12-miesięczne PFS	√	X	√	√	X	X	√
Mediana EFS	√	X	X	X	X	X	X
Najlepsza odpowiedź na leczenie <sup>a</sup>	ORR	√	√	√	√	X	√
	CR	√	√	√	√	X	√
	PR	√	√	√	√	X	X
	SD	√	√	√	√	X	√
	PD	√	√	√	√	X	√
Metaboliczna odpowiedź na leczenie	√	X	X	X	X	X	X
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	√	√	√	√	X	X	√
AE niezależnie od stopnia	√	X	X	√	X	X	√
AE od stopnia, 3., 4., ≥3.st.	√	X	X	√	X	X	√
Ocena jakości życia pacjentów	X	X	X	X	X	X	X

Kolorem niebieskim oznaczono populację docelową analiz HTA. Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe, w których możliwe jest ich zestawienie

a) Ocena radiologiczna.

## 5. Wyniki analizy klinicznej

### 5.1. Przeżycie całkowite

#### WPŁYW AXI-CEL NA OS

U pacjentów z szybkim nawrotem po niepowodzeniu 1. linii otrzymujących terapię AXI-CEL dla 12-miesięcznej mediany okresu obserwacji nie osiągnięto mediany OS (Tabela 12). Estymowane odsetki pacjentów z OS stosujących AXI-CEL w 6. i 12. mies. od rozpoczęcia leczenia wynosiły odpowiednio 92% i 78% (Tabela 13, Wykres 1).

W tym miejscu należy zaznaczyć, że uzyskane przez pacjentów z badania ALYCANTE 12-miesięczne odsetki OS są bardzo zbliżone do tych uzyskiwanych u pacjentów otrzymujących terapię AXI-CEL w 2. linii leczenia DLBCL, którzy kwalifikują się do ASCT z badania klinicznego ZUMA-7 (76%), a więc znacznie lepiej rokujących. Odsetek ten jest jednocześnie wyższy niż odsetek pacjentów pozostających przy życiu w 12. miesiącu od otrzymania terapii w bardziej przeleczonej populacji z badania ZUMA-1 otrzymującej AXI-CEL od 3. linii leczenia (59%). Powyższe wskazuje na bardzo wysoki potencjał AXI-CEL w poprawie przeżycia całkowitego pacjentów, w tym także w populacji docelowej tj. w 2. linii DLBCL bez kwalifikacji do ASCT [61, 62].

#### PORÓWNANIE JAKOŚCIOWE

Mediana OS wśród leczonych AXI-CEL nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów stosujących schemat TAF + LEN mediana OS wyniosła ponad 34 mies. Interpretując wyniki obu badań należy pamiętać o różnicach w medianach okresu obserwacji dla dostępnych wyników OS obu terapii – mediana okresu obserwacji pacjentów stosujących AXI-CEL była około 5-krotnie krótsza od mediany okresu obserwacji dla TAF + LEN. Wobec powyższego, porównywanie wyniku w postaci nieosiągniętej mediany OS z krótkiego okresu obserwacji dla interwencji z konkretnym wynikiem numerycznym mediany dla komparatora przy o wiele dłuższym okresie obserwacji wydaje się być niemiarodajne i niezasadne. Nie jest możliwa ocena porównawcza obu terapii odnośnie do OS (Tabela 12). W takim przypadku analizę porównawczą można ewentualnie wykonać w oparciu o odsetki pacjentów z przeżyciem w danym punkcie czasowym. Niestety, w badaniu L-MIND nie przedstawiono danych dotyczących estymowanych odsetków pacjentów z OS w 2. linii leczenia z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia, stąd niemożliwe było zestawienie wyników dla TAF + LEN.



Tabela 12.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i TAF + LEN z badania L-MIND stosowanych u pacjentów z DLBCL, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po niepowodzeniu 1. linii leczenia, i którzy nie kwalifikują się do ASCT<sup>a</sup>

Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		TAF + LEN	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
12 mies vs >60 mies	62	NR [bd, bd] <sup>a</sup>	20	34,6 mies. [13,8; NE] <sup>a</sup>

a) Dane pochodzą z publikacji Duell 2023b.

Tabela 13.

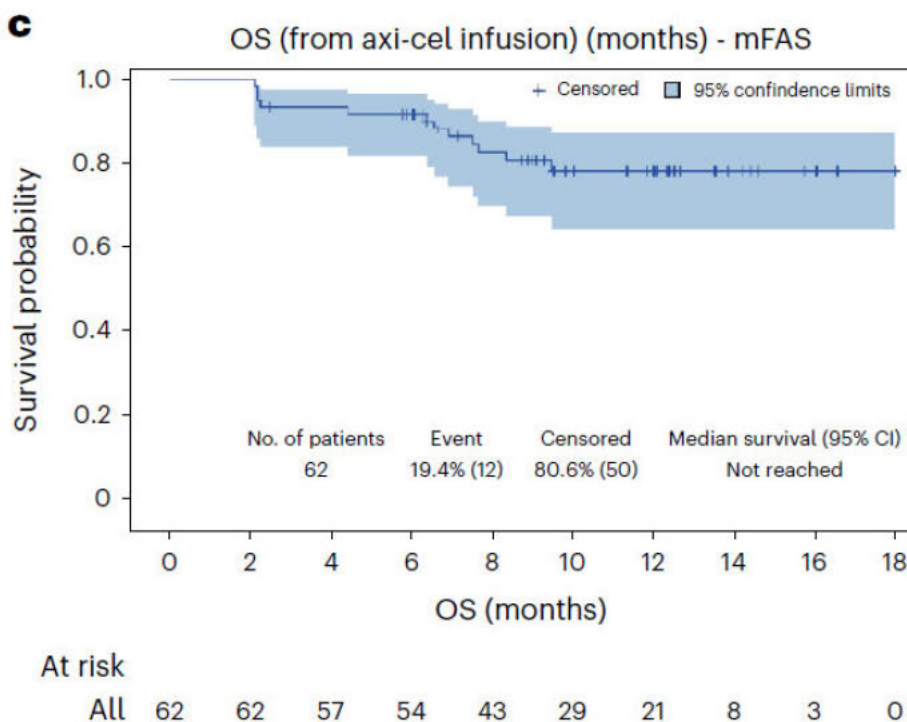
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE

Czas od infuzji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	62	92% [81,6; 96,5]
12 mies.	62	78% [bd, bd] <sup>a</sup>

a) Dane odczytane z wykresu pochodzącego z publikacji Houot 2023b.

Wykres 1.

Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE



Źródło grafiki: publikacja Houot 2023a

## 5.2. Przeżycie wolne od zdarzeń

### WPLYW AXI-CEL NA EFS

U pacjentów leczonych AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE mediana EFS mierzona od momentu leukaferazy dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła ponad 12 miesięcy. W 6. miesiącu od leukaferazy estymowany odsetek pacjentów z EFS wyniósł 67% (Tabela 14, Tabela 15).

## PORÓWNANIE JAKOŚCIOWE

Ze względu na brak danych dotyczących EFS prezentowanych w badaniu L-MIND nie było możliwe przeprowadzenie zestawienia wyników dla porównania AXI-CEL vs TAF + LEN w populacji pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT.

**Tabela 14.**  
Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS)<sup>a</sup> u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE

Mediana kresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
12 mies.	69	12,3 mies. [7,2; bd]
10 mies. <sup>b</sup>	44	10,3 mies. [6,9; 13,7]

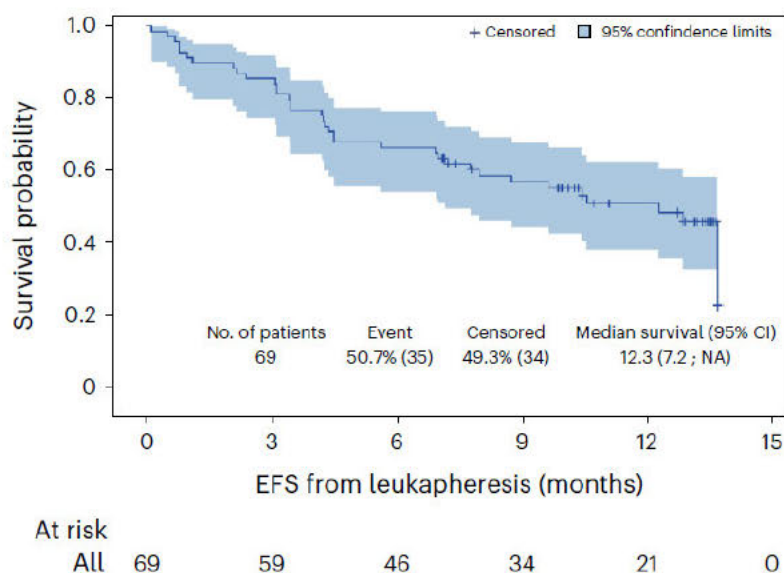
a) Pomiar przeprowadzony od momentu leukaferazy; stąd N odpowiada liczbie pacjentów, którzy zostali poddani tej procedurze.  
b) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Houot 2022.

**Tabela 15.**  
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS)<sup>a</sup> dla AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE

Czas od leukaferazy	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies	44 <sup>b</sup>	68% [52,3; 79,8]
	69	67% [54,2; 76,4]

a) Pomiar przeprowadzony od momentu leukaferazy; stąd N odpowiada liczbie pacjentów, którzy zostali poddani tej procedurze.  
b) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Houot 2022 i obejmują medianę okresu obserwacji 10 mies.

**Wykres 2.**  
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)<sup>a</sup> u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE



Źródło grafiki: publikacja Houot 2023a

## 5.3. Przeżycie wolne od progresji choroby

### WPŁYW AXI-CEL NA PFS

U pacjentów stosujących terapię AXI-CEL mediana PFS wyniosła prawie 12 mies. (Tabela 16). Estymowane odsetki pacjentów z PFS stosujących AXI-CEL w 6. i 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia wynosiły odpowiednio 68% i 49% (Tabela 17, Wykres 3).

Uzyskane przez pacjentów z badania ALYCANTE 12-miesięczne odsetki PFS są bardzo zbliżone do tych uzyskiwanych u pacjentów otrzymujących terapię AXI-CEL w 2. linii leczenia DLBCL, którzy kwalifikują się do ASCT z badania klinicznego ZUMA 7 (47%) oraz pacjentów z badania ZUMA-1 (44%) otrzymujących terapię AXI-CEL od 3. linii leczenia, co potwierdza wysoki potencjał terapeutyczny AXI-CEL w DLBCL [61, 62].

### PORÓWNANIE JAKOŚCIOWE

Wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone TAF + LEN mediana PFS wyniosła nieco ponad 9 mies. (Tabela 16), będąc krótszą od mediany odnotowanej dla AXI-CEL (11,8 mies.). Ze względu na brak danych dotyczących estymowanych odsetków pacjentów z PFS w 2. linii leczenia z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia w badaniu L-MIND niemożliwe było zestawienie wyników dla AXI-CEL z wynikami dla TAF + LEN.

Tabela 16.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i TAF + LEN z badania L-MIND stosowanych u pacjentów z DLBCL, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po niepowodzeniu 1. linii leczenia, i którzy nie kwalifikują się do ASCT<sup>a</sup>

Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		TAF + LEN	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
12 mies. vs ≥60 mies.	62	11,8 mies. [bd; bd]	20	9,1 mies. [3,9; NE <sup>a</sup> ]

a) Dane pochodzą z publikacji Duell 2023b.

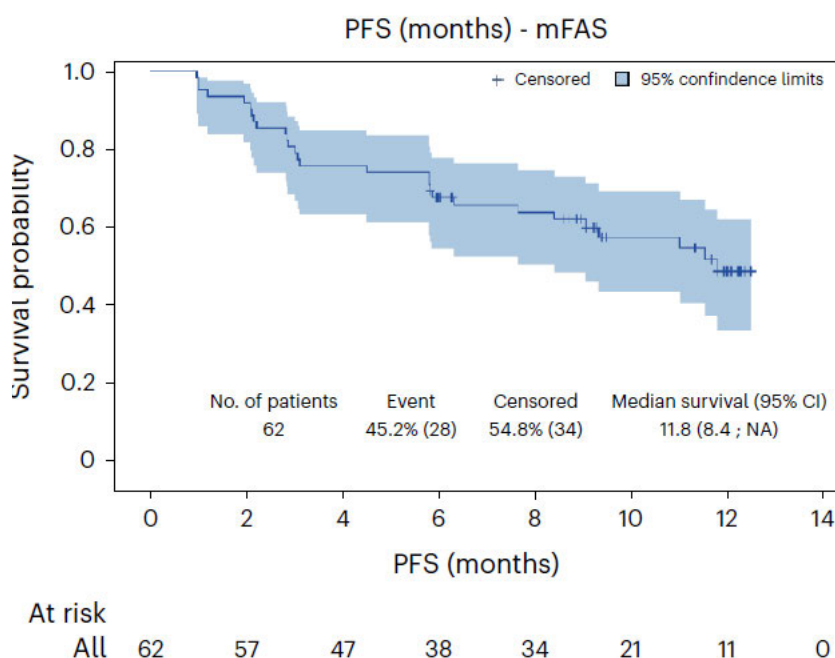
Tabela 17.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE

Czas od rozpoczęcia leczenia	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	62	68% [54,5; 77,8]
12. mies.	62	49% [bd; bd] <sup>a</sup>

a) Dane odczytane z wykresu pochodzącego z publikacji Houot 2023b.

**Wykres 3.**  
**Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE**



Źródło grafiki: publikacja Houot 2023a.

## 5.4. Odpowiedź na leczenie

### WPŁYW AXI-CEL NA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ALYCANTE była metaboliczna odpowiedź na leczenie w 3. miesiącu od infuzji AXI-CEL (Tabela 18). Ogólna odpowiedź na leczenie w 3. miesiącu leczenia oceniona wg niezależnej komisji wystąpiła u 69% pacjentów leczonych AXI-CEL, w większości była to odpowiedź całkowita (66%). W ocenie badacza ogólną odpowiedź na leczenie, w tym całkowitą odpowiedź na leczenie w 3. miesiącu leczenia, uzyskało odpowiednio 76% i 71% pacjentów leczonych AXI CEL.

W przypadku najlepszej raportowanej radiologicznej odpowiedzi na leczenie ORR uzyskano u 92% pacjentów stosujących AXI-CEL. U wysokiego odsetka pacjentów (82%) raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL nie została osiągnięta

### PORÓWNANIE JAKOŚCIOWE

W badaniu dla L-MIND nie raportowano wyników dotyczących odpowiedzi metabolicznej pacjentów. Niemożliwe więc było zaprezentowanie zestawień z badania ALYCANTE i L-MIND w zakresie tego punktu końcowego.

Z kolei odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenianą radiologicznie odpowiedź na leczenie wg niezależnej komisji był znacznie wyższy w grupie AXI-CEL niż w grupie TAF + LEN (92% i 50%; Tabela 18). Zarówno wśród leczonych AXI-CEL jak i TAF + LEN mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (Tabela 20).

**Tabela 18.**  
Odpowiedź metaboliczna na leczenie w 3 miesiącu u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE (n/N (%))

Rodzaj odpowiedzi	Ocena niezależnej, centralnej komisji	Ocena badacza
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	43/62 (69%)	47/62 (76%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	41/62 (66%)	44/62 (71%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	2/62 (3%)	3/62 (5%)
Stabilizacja choroby (SD)	1/62 (2%)	0/62 (0%)
Progresja choroby (PD)	9/62 (15%)	7/62 (11%)
Brak oceny	9/62 (15%)	8/62 (13%) <sup>a</sup>

Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12 mies.

a) Przyczyny braku oceny: zgon (5 pacjentów), nawrót choroby przed momentem przeprowadzenia oceny (3 pacjentów).

**Tabela 19.**  
Najlepsza odpowiedź na leczenie dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i TAF + LEN z badania L-MIND u pacjentów z DLBCL, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po niepowodzeniu 1. linii leczenia, i którzy nie kwalifikują się do ASCT<sup>a</sup>

Punkt końcowy	AXI-CEL	TAF + LEN
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Ocena wyników badania ALYCANTE wg niezależnej komisji<sup>a</sup></b>		
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	57/62 (92%)	10/20 (50%) <sup>b</sup>
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	45/62 (82%)	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	6/62 (10%)	bd
Stabilizacja choroby (SDi)	1/62 (2%)	bd
Progresja choroby (PD)	4/62 (6%)	bd
<b>Ocena wyników badania ALYCANTE wg badacza</b>		
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	56/62 (90%)	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	49/62 (79%)	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	7/62 (11%)	bd
Stabilizacja choroby (SDi)	3/62 (5%)	bd
Progresja choroby (PD)	3/62 (5%)	bd

a) Mediana okresu obserwacji dla AXI-CEL wynosiła 12 mies, a dla TAF + LEN ≥60 mies.

b) Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniu L-MIND przeprowadzona przez niezależną komisję. Dane pochodzą z publikacji Duell 2023b.



Tabela 20.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i dla TAF + LEN z badania L-MIND stosowanych u pacjentów z DLBCL, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po niepowodzeniu 1. linii leczenia, i którzy nie kwalifikują się do ASCT<sup>a</sup>

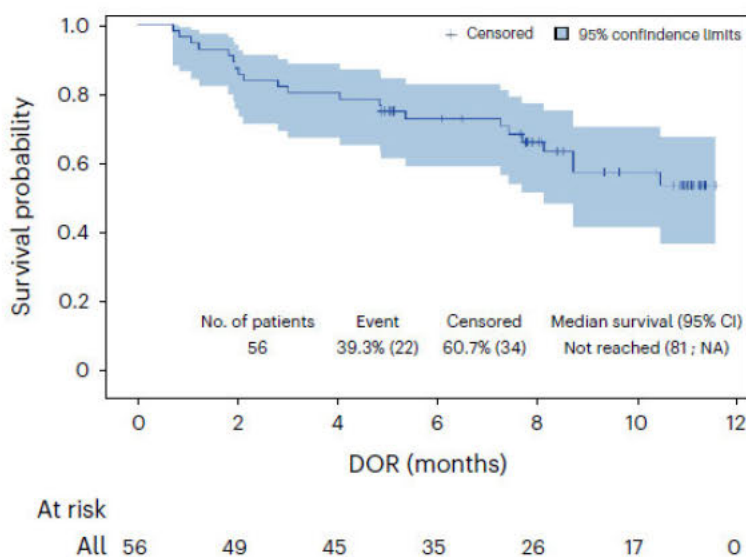
Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		TAF + LEN	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
12 mies. vs ≥60 mies.	56	NR [8, 1; NR] <sup>a</sup>	10	NR [1,8; NR]

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

a) Ocena badacza. W publikacji podano wynik NR [81; NR], aczkolwiek prawdopodobnie liczba 81 jest podana błędnie – przyjęto 8,1.

Wykres 4.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących AXI CEL w ramach badania ALYCANTE



Źródło grafiki: publikacja Houot 2023a.

## 5.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu ALYCANTE raportowano AE specjalnego zainteresowania w terapii CAR-T tj. CRS, zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ICANS; ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*) oraz zakażenia. CRS wystąpił u 94% pacjentów, przy czym tylko u 8% z nich cechował się nasileniem 3–4 stopnia. ICANS raportowano u nieco ponad połowy pacjentów (52%), przy czym u większości były to zdarzenia o nasileniu 1–2. stopnia (37%). Zakażenia w stopniu 3–4. wystąpiły u 29% pacjentów leczonych AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE. Porównanie zdarzeń niepożądanych pomiędzy AXI-CEL i TAF + LEN przeprowadzono w odniesieniu do populacji ITT badania ALYCANTE i L-MIND. Dowolne zdarzenie niepożądane (bez względu na stopień ciężkości) raportowano u wszystkich pacjentów zarówno w grupie AXI-CEL jak i w grupie TAF +LEN, natomiast AE ≥3. stopnia numerycznie częściej raportowano u pacjentów leczonych AXI-CEL niż u chorych leczonych TAF + LEN (95% vs 78%; Tabela 21). Analizując poszczególne zdarzenia o stopniu nasilenia ≥3 u wyższego odsetka pacjentów z grupy AXI-CEL w porównaniu z TAF + LEN występowała trombocytopenia (39% vs 17%), niedokrwistość (39% vs 7%), leukopenia (24% vs 9%) i limfopenia (29% vs 4%; Tabela 23).

**Tabela 21.**  
**Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania u pacjentów stosujących AXI CEL w ramach badania ALYCANTE**

AE		n/N (%)
CRS	Niezależnie od stopnia	58/62 (94%)
	Stopnia 1–2.	53/62 (86%)
	Stopnia 3–4.	5/62 (8%)
ICANS	Niezależnie od stopnia	32/62 (52%)
	Stopnia 1–2.	23/62 (37%)
	Stopnia 3–4.	9/62 (15%)
Zakażenia	Stopnia 3–4	18/62 (29%)
	Stopnia 5.	6/62 (10%)
Cytopenia stopnia ≥3. utrzymująca się ponad 1 miesiąc		23/62 (37%)

Mediana okresu obserwacji 12 mies. ICANS – zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*)

**Tabela 22.**  
**Zdarzenia niepożądane dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i TAF + LEN z badania L-MIND stosowanych u pacjentów z DLBCL<sup>a</sup>**

Rodzaj AE	AXI-CEL	TAF + LEN
Niezależnie od stopnia	62/62 (100%)	81/81 (100%)
Stopnia ≥3.	59/62 (95%)	63/81 (78%)

a) Przedstawiono dane dla mediany okresu obserwacji 12 mies z badania ALYCANTE i 13,2 mies. z badania L-MIND. Ze względu na dostępność danych zestawiono wyniki pacjentów z szybkim nawrotem po niepowodzeniu 1. linii leczenia DLBCL stosujących AXI-CEL stanowiących populację badania ALYCANTE z wynikami dla populacji stosującej TAF + LEN w ≥2 linii leczenia w ramach badania L-MIND.

**Tabela 23.**  
**Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia oraz ≥3. stopnia) z badania ALYCANTE i TAF + LEN z badania L MIND stosowanych u pacjentów z DLBCL<sup>a</sup>**

Rodzaj AE	Niezależnie od stopnia		≥3. stopnia	
	AXI-CEL	TAF + LEN	AXI-CEL	TAF + LEN
Trombocytopenia	35/62 (57%)	25/81 (31%)	24/62 (39%)	14/81 (17%)
Neutropenia	45/62 (73%)	40/81 (49%)	41/62 (66%)	39/81 (48%)
Niedokrwistość	45/62 (73%)	28/81 (35%)	24/62 (39%)	6/81 (7%)
Leukopenia	15/62 (24%)	12/81 (15%)	15/62 (24%)	7/81 (9%)
Limfopenia	20/62 (32%)	5/81 (6%)	18/62 (29%)	3/81 (4%)
Nudności	11/62 (18%)	12/81 (15%)	1/62 (2%)	0/81 (0%)
Zakażenie układu oddechowego	7/62 (11%)	8/81 (10%)	3/62 (5%)	0/81 (0%)
Zakażeniu dróg moczowych	7/62 (11%)	7/81 (9%)	0/62 (0%)	2/81 (3%)
Hypogammaglobulinemia	34/62 (55%)	4/81 (5%)	1/62 (2%)	1/81 (1%)
Zakażenie COVID-19	15/62 (24%)	x	7/62 (11%)	x

a) Przedstawiono dane dla mediany okresu obserwacji 12 mies z badania ALYCANTE i 13,2 mies. z badania L-MIND. Ze względu na dostępność danych zestawiono wyniki bezpieczeństwa pacjentów z szybkim nawrotem po niepowodzeniu 1. linii leczenia DLBCL stosujących AXI-CEL stanowiących populację badania ALYCANTE z wynikami dla populacji stosującej TAF + LEN w ≥2 linii leczenia w ramach badania L-MIND.

## 5.6. Jakość życia pacjentów

Ze względu na brak danych dotyczących jakości życia pacjentów prezentowanych w badaniu ALYCANTE nie było możliwe przeprowadzenie analiz dla tego punktu końcowego.



## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania AXI-CEL, TAF, LEN, a także POLA, rytuksymabu (RTX), bendamustyny (BEND) 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 wieloogniskowej leukoencefalopatii raportowanych u osób stosujących AXI-CEL (PML). Komunikat nie przedstawia informacji o podjętych działaniach związanych z ww. sygnałami [63].

### TAFASYTAMAB (TAF)

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

### POLATUZUMAB WEDOTYNY (POLA)

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

### BENDAMUSTYNA (BEND)

Komunikaty odnalezione na stronie URPL i MHRA dotyczące BEND przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla bendamustyny

Data	Treść komunikatu	Ref.
<b>URPL</b>		
<b>Styczeń 2023</b>	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Bendamustine Accord (bendamustyny chlorowodorek), 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: ryzyko zwiększonej śmiertelności podczas błędnego podawania produktu leczniczego	[64]
<b>MHRA</b>		
<b>Marzec 2021</b>	Bendamustyna (Levact): zwiększone ryzyko nieczerniakowego raka skóry i postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML)	[65]

## LENALIDOMID (LEN)

Komunikaty i alerty dotyczące lenalidomidu zostały przedstawione poniżej (Tabela 25). Należy zaznaczyć, że informacje o przedstawionych w komunikatach zdarzeniach niepożądanych zostały uwzględnione w ChPL produktów zawierających lenalidomid.

Tabela 25.  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla lenalidomidu

Data	Treść komunikatu	Ref.
<b>EMA</b>		
<b>Styczeń i maj 2018</b>	Uzupełniona ChPL: Informacja o postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> ) w tym przypadkach zakończonych zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi.	[66–68]
<b>Styczeń 2017; Sierpień– Wrzesień 2016</b>	Uzupełniona ChPL: Informacja dotycząca występowania limfohistiocytozy hemofagocytywnej (HLH, ang. <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i> ).	[69–72]
<b>Wrzesień 2016</b>	Uzupełniona ChPL: Informacja dotycząca nadciśnienia płucnego oraz reaktywacji wirusa.	[73]
<b>Maj i wrzesień 2015</b>	Uzupełniona ChPL: Informacja dotycząca krwawienia do pęcherzyków płucnych oraz krwotoku płucnego i krwiopłucia	[74–77]
<b>Grudzień 2014</b>	Uzupełniona ChPL: Informacja dotycząca choroby Parkinsona.	[78]
<b>URPL</b>		
<b>Styczeń 2012</b>	Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid)	[79]
<b>Listopad 2012</b>	Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku z stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid)	[80]
<b>MHRA</b>		
<b>Grudzień 2014</b>	Lenalidomid: ryzyko zakrzepicy i choroby zakrzepowo-zatorowej	[81]
<b>Grudzień 2014</b>	Lenalidomid (Revlimid): aktualizacja dotycząca ryzyka drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego	[82]
<b>Grudzień 2014</b>	Lenalidomid (Revlimid): ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby	[83]

## RYTUKSYMAB (RTX)

Komunikaty i alerty dotyczące lenalidomidu zostały przedstawione poniżej (Tabela 26). Należy zaznaczyć, że informacja o przedstawionych w komunikatach zdarzeniach niepożądanych została uwzględniona w ChPL produktów zawierających lenalidomid.

**Tabela 26.**  
**Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla rytuksymabu**

<b>Data</b>	<b>Treść komunikatu</b>	<b>Ref.</b>
<b>URPL</b>		
2011	Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab) (05.08.2011)	[84]
2013	Komunikat dotyczący związku między stosowaniem MabThera (rytuksymab) i toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona (12.04.2013)	[85]
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)	[86]
<b>MHRA</b>		
2014	Rytuksymab: badanie przesiewowe w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B przed leczeniem (11 grudnia 2014 r.)	[87]
2014	Rytuksymab: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia u pacjenta (11 grudnia 2014 r.)	[88]

## 7. Wnioski

AXI-CEL jest wysoce skuteczną terapią dla pacjentów z nawrotowym i opornym DLBCL, u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby u w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszej linii, oraz którzy nie kwalifikują się do procedury ASCT.

W nierandomizowanym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej ALYCANTE stosowanie AXI-CEL wiązało się z uzyskiwaniem wysokiego efektu terapeutycznego. Aktualnie dostępne dane dla rocznej mediany okresu obserwacji dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów włączonych do badania wskazują, że mediana OS nie została osiągnięta, a jednocześnie uzyskano bardzo wysokie 12-miesięczne odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (78%). Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (w tym zgonu, progresji choroby, wprowadzenia kolejnej linii leczenia lub zdarzeń uniemożliwiających podanie AXI-CEL) wyniosła ponad 12 miesięcy, z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 11,8 miesiąca. Wyniki badania ALYCANTE wskazują, że po zastosowaniu AXI-CEL u pacjentów nie kwalifikujących się do ASCT mediana OS i PFS, a także odsetki odpowiedzi na leczenie były zbliżone do tych, które uzyskano po zastosowaniu AXI-CEL u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do ASCT (badanie randomizowane ZUMA-7).

Jak wykazały wyniki badania ALYCANTE terapia AXI-CEL cechuje się dobrze poznanym, typowym dla CAR-T profilem bezpieczeństwa. Występujące podczas stosowania AXI-CEL cytopenie są łatwe do kontroli. Typowe dla terapii CAR-T przypadki CRS wystąpiły u 94% pacjentów, przy czym były to najczęściej zdarzenia o niskim nasileniu, podczas gdy CRS o nasileniu 3. lub 4. stopnia wystąpiły zaledwie u 8% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie wyników leczenia wskazuje na możliwą przewagę AXI-CEL nad schematem TAF + LEN w populacji pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia. W grupie AXI-CEL w porównaniu z grupą TAF + LEN uzyskano dłuższą medianę PFS (11,8 vs 9,1 mies.) oraz wyższy odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (92% vs 50%). Jednak ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, niepełne raportowanie danych dla populacji docelowej w badaniu L-MIND, niską liczebność chorych w badaniu L-MIND oraz różne okresy obserwacji w badaniach L-MIND i ALYCANTE niemożliwe było wnioskowanie o braku lub obecności ewentualnych różnic pomiędzy AXI-CEL a TAF + LEN.

W celu porównania wyników skuteczności leczenia AXI-CEL z drugim komparatorem tzn. schematem POLA + BR przeanalizowano badanie GO29365. Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała brak danych dotyczących efektywności klinicznej dla schematu POLA + BR w populacji docelowej niniejszej analizy tj. u pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia DLBCL. W badaniu GO29365 dostępne były jedynie wyniki dla 11 pacjentów leczonych w 2. linii DLBCL niezależnie od momentu wystąpienia nawrotu, a więc w populacji znacznie szerszej niż docelowa. Obie ww. populacje cechują

się bardzo wysokim stopniem heterogeniczności związanym z przebiegiem choroby i rokowaniem pacjentów. Wobec powyższego porównanie AXI-CEL z POLA + BR nie było możliwe, a dostępne wyniki z badania GO29365 przedstawiono w aneksie (Aneks D).

## 8. Ograniczenia

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

1. Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego AXI-CEL z komparatorem TAF + LEN we wnioskowanej populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie o charakterze jakościowym, uwzględniając fakt, że tego typu porównanie cechuje się ograniczoną wiarygodnością, dlatego jego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Zestawienie jakościowe wyników dla zbliżonych populacji pochodzi z różnych okresów obserwacji – dla terapii AXI-CEL mediana okresu obserwacji wynosi 12 mies., a dla TAF + LEN 60 mies. W przypadku OS porównanie między terapiami w ogóle nie było niemożliwe, gdyż w grupie AXI-CEL nie osiągnięto jeszcze mediany dla tego punktu końcowego, a w przypadku TAF+ LEN uzyskano medianę OS, ale dla znacznie dłuższego okresu obserwacji. Ponadto, porównywane grupy różniły się znacząco liczebnością. W badaniu ALYCANTE brało udział 62 pacjentów, a w badaniu L-MIND podgrupa pacjentów z szybkim nawrotem liczyła zaledwie 20 pacjentów.
2. Brak możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL i POLA + BR w populacji docelowej niniejszej analizy. W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano danych dla terapii POLA + BR w populacji z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia DLBCL, a jednocześnie wykazano, że w tej grupie chorych efekty terapeutyczne są znacznie gorsze niż w populacji obejmującej całą 2 linię (bez względu na szybkość nawrotu), dla której dostępne są wyniki skuteczności i bezpieczeństwa schematu POLA + BR z badania GO29365. Wobec powyższego przeprowadzenie porównania w oparciu o wyniki dla tak heterogennych grup pacjentów byłoby niezasadne.
3. W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego oraz badań obserwacyjnych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiających skuteczność i bezpieczeństwo 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 [89, 90]. Jednocześnie jest wiele badań przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii we wcześniej zarejestrowanym wskazaniu obejmującym pacjentów z DLBCL, w tym z HGBL, u których zastosowano  $\geq 2$  wcześniejsze linie leczenia.
4. We włączonym do analizy badaniu ALYCANTE nie uwzględniono danych dotyczących jakości życia pacjentów. Niemniej, należy zaznaczyć, że analizy jakości życia przeprowadzone w objętej refundacją populacji bardziej przeleczonych pacjentów tj. leczonych od 3 linii wykazały utrzymywanie się wysokiej globalnej oceny jakości życia pacjentów stosujących AXI-CEL [61].

## 9. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL w leczeniu dorosłych pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub którzy byli na nią oporni. Należy zaznaczyć, że obecnie nie ma terapii o potwierdzonej skuteczności w tej grupie pacjentów.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej ALYCANTE na podstawie którego możliwa była ocena skuteczności stosowania AXI-CEL w populacji docelowej. Badanie ALYCANTE jest badaniem w toku, a w momencie przygotowywania niniejszej analizy dostępne były wyniki dla rocznej mediany okresu obserwacji.

W ramach badania ALYCANTE wykazano, że stosowanie terapii AXI-CEL wiązało się z uzyskiwaniem odpowiedzi na leczenie u 92% pacjentów, u 71% chorych odpowiedź miała charakter całkowity, a u większości również trwały, o czym świadczy brak osiągnięcia mediany okresu trwania odpowiedzi na leczenie.

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących AXI-CEL z komparatorem tj. TAF + LEN oraz POLA + BR w populacji pacjentów z DLBCL i HGBL obejmującej 2. linię leczenia pacjentów niekwalifikujących się do ASCT w analizie dokonano porównania charakterystyki populacji badania ALYCANTE ze zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego badaniem L-MIND dla schematu TAF + LEN oraz badaniem GO29365 dla schematu POLA + BR. Do badania ALYCANTE włączano pacjentów opornych na leczenie 1. linii lub pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu  $\leq 12$  miesięcy od rozpoczęcia leczenia. W badaniu L-MIND włączano pacjentów leczonych od 2. linii, ale dla wybranych punktów końcowych dostępne były dane dotyczące pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia, co umożliwiło zestawienie wyników AXI-CEL i TAF + LEN w populacjach zbliżonych pod względem charakterystyki wyjściowej. W tym przypadku ograniczeniem była niewielka próba pacjentów spełniająca kryteria szybkiego nawrotu po 1. linii w badaniu L-MIND, a także brak wyników dla niektórych punktów końcowych (np. estymowane odsetki OS po 12 mies.). W badaniu GO29365 także włączano pacjentów od 2. linii leczenia, przy czym brak dostępnych wyników dla podgrupy z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia uniemożliwił porównanie schematów AXI-CEL i POLA + BR. Wprawdzie w badaniu GO29365 dostępne były również wyniki leczenia z zastosowaniem schematu POLA + BR w 2. linii leczenia, natomiast nie podano danych dla podgrupy z szybkim nawrotem lub opornością po leczeniu 1. linii. Jednocześnie, wyniki badania L-MIND wskazują na znacznie gorsze rokowanie pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii w porównaniu do ogółu pacjentów po niepowodzeniu 1. linii czyli niezależnie od momentu wystąpienia nawrotu. Wobec powyższego porównanie populacji z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia z badania ALYCANTE z



szerszą populacją badania GO29365 tj. pacjentami leczonymi w 2. linii byłoby niezasadne, gdyż pacjenci z szybkim nawrotem charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono zestawień wyników dla AXI-CEL i POLA + BR.

Zestawienie wyników badania ALYCANTE i L-MIND w populacji pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia wykazało przewagę numeryczną AXI-CEL nad TAF + LEN względem przeżycia wolnego od progresji choroby. U pacjentów stosujących AXI-CEL wyższy niż u chorych leczonych TAF + LEN był odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (92% vs 50%). Wiarygodne porównanie AXI-CEL oraz TAF + LEN w zakresie OS było niemożliwe, gdyż w badaniu ALYCANTE nie osiągnięto mediany OS, natomiast w badaniu L-MIND nie podano estymowanego prawdopodobieństwa OS po 12 miesiącach. Brak możliwości przeprowadzenia porównania uwzględniającego analizę statystyczną uniemożliwia wnioskowanie o różnicach pomiędzy lekami, tym niemniej istnieją przesłanki wskazujące, że AXI-CEL jest nie gorszy niż TAF + LEN, o czym świadczy zestawienie surowych wskaźników efektywności dla obu leków, a także wyniki porównań w zbliżonych populacjach.

Zestawienie profilu bezpieczeństwa AXI-CEL i TAF + LEN w populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT ograniczone było do kilkunastu punktów końcowych. U wszystkich pacjentów z obu grup obserwowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 95% z grupy AXI-CEL i 78% z grupy TAF + LEN było to zdarzenie o nasileniu co najmniej 3. stopnia. W grupie stosującej terapię CAR-T w porównaniu z TAF + LEN częściej raportowano takie zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia jak trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia i leukopenia.

Ograniczeniem analizy był brak zidentyfikowanego badania dotyczącego 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  $\geq 2$ . linii, które potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii [91, 92].

Korzyści z terapii AXI-CEL obejmują nie tylko wysoką skuteczność, ale również fakt, że podawana jest jednorazowo. Podawanie TAF + LEN oraz POLA + BR odbywa się w cyklach (odpowiednio 12 i 6 cykli, ponadto po zakończeniu terapii skojarzonej TAF w monoterapii podawany jest do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności), co wiąże się z koniecznością regularnych wizyt pacjentów w ośrodkach medycznych.

**Podsumowując, AXI-CEL to wysoce skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna umożliwiająca uzyskanie odpowiedzi na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów i odpowiadająca na niezaspokojone potrzeby w terapii dorosłych pacjentów z DLBCL oraz pacjentów z HGBL, u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu i nie kwalifikują się do ASCT.**

## 10. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia

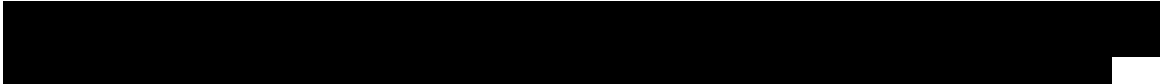
Tabela 27.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
<b>§ 2.</b>	
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
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
5. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
6. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
7. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
8. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AKL Rozdz. 3
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>	
9. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
10. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>	
11. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
12. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
13. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
14. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, 3.2
15. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
16. 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
17. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6
<b>§ 4.4</b>	
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

## 11. Bibliografia

- (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](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
- (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](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).
- 
- (2023) ChPL Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf).
- MAHTA. (2021) Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/045/AW/045\\_OT.4231.8.2021\\_Polivy\\_DLBCL\\_AKL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AW/045_OT.4231.8.2021_Polivy_DLBCL_AKL.pdf).
- AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
- NICE. (2009) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form>.
- (2019) The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
- Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F-X, Morschhauser F, Oberic L, Gastinne T, Feugier P, Duléry R, Thieblemont C, Joris M, Jardin F, Choquet S, Casasnovas O, Brisou G, i in. (2023) Axicabtagene ciloleucel in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: the phase 2 ALYCANTE trial. *Nat Med* 1–9.
- Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F, Morschhauser F, Oberic L, Gastinne T, Feugier P, Dulery R, Thieblemont C, Joris M, Jardin F, Choquet S, Casasnovas O, Brisou G, i in. (2023) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients: Final Analysis of Alycante, a Phase 2 Lysa Study. *Hematological Oncology* 41(S2):147–148.
- Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F. (2023) Axicabtagene Ciloleucel As Second Line Therapy for Large B Cell Lymphoma in Transplant Ineligible Patients. Final Analysis of ALYCANTE, a Phase 2 LYSA Study. Abstract #S233 EHA Meeting. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/387933/roch.houot.axicabtagene.ciloleucel.as.second-line.therapy.for.large.b-cell.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Daxicabtagene>.
- Houot R, Bachy E, Carton G. (2022) Axicabtagene Ciloleucel As Second Line Therapy for Large B Cell Lymphoma in Transplant Ineligible Patients Primary Analysis of ALYCANTE, a Phase 2 LYSA Study. Abstract #166. Presented at 64th ASH Annual Meeting. December 10 – 13, 2022 New Orleans, LA.
- Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F-X, Morschhauser F, Oberic L, Gastinne T, Feugier P, Dulery R, Thieblemont C, Joris M, Llamas-Gutierrez F, Itti E, Menard C, Al-Tabaa Y, i in. (2022) Axicabtagene Ciloleucel As Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients: Primary Analysis of Alycante, a Phase 2 Lysa Study. *Blood* 140(Supplement 1):410–411.
- Houot, Bachy E, Cartron G. (2023) Axicabtagene Ciloleucel As Second Line Therapy for Large B Cell Lymphoma in Transplant Ineligible Patients Primary Analysis of ALYCANTE, a Phase 2 LYSA Study. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/387933/roch.houot.axicabtagene.ciloleucel.as.second-line.therapy.for.large.b-cell.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dalycante> (7.6.2023).
- The Lymphoma Academic Research Organisation. (2023) Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. NCT04531046. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04531046> (5.6.2023).
- EudraCT Number: 2020-001868-28. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001868-28/BE> (6.6.2023).

17. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, André M, Kalakonda N, Dreyling M, Weirather J, Dirnberger-Hertweck M, Ambarkhane S, i in. (2020) Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21(7):978–988.
18. Salles G, Goswami B, Bagnardi V, Dey D, Winderlich M, Ambarkhane S, Huang D, Nowakowski GS. (2021) Estimation of long-term survival with Tafasitamab + Lenalidomide (LEN) in relapsed/ refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *HemaSphere* 5(242):.
19. Salles G, Duell J, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, Vos S de, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, Abrisqueta P, Kalakonda N, André M, Dreyling M, Menne T, Tournilhac O, i in. (2020) ABCL-170: Long-Term Outcomes from the Phase II L-MIND Study of Tafasitamab (MOR208) Plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20:S267–S268.
20. Salles G, Duell J, Gonzalez-Barca E. (2020) Long-Term Outcomes from the Phase II L-MIND Study of Tafasitamab (MOR208) Plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. EP1201 Presented at EHA Conference 11-21 June 2020. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293691/gilles.salles.long-term.outcomes.from.the.phase.ii.l-mind.study.of.tafasitamab.html>.
21. Salles G, Duell J, Gonzalez-Barca E, Jurczak W. (2020) Long-term outcomes from the phase II l-mind study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *HemaSphere* 4:560–561.
22. Salles G, Goswami B, Bagnardi V, Dey D, Winderlich M, Ambarkhane S, Huang D, Nowakowski GS. (2021) *HemaSphere* (5):241.
23. Salles G, Duell J, González Barca E, Jurczak W, Liberati A m., Nagy Z, Obr A, Gaidano G, Andre M, Kalakonda N, Dreyling M, Zinzani P I., Dirnberger-Hertweck M, Weirather J, Ambarkhane S, i in. (2019) Primary Analysis Results of the Single-Arm Phase II Study of Mor208 Plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (l-Mind). *Hematological Oncology* 37(S2):173–174.
24. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Gaidano G, Gonzales-Barca E, Jurczak W, Kalakonda N, Liberati AM, Maddocks K, Menne T, Nagy Z, Tournilhac O, Kuffer C. (2023) Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety in the phase II L-MIND study. *Haematologica*. doi: 10.3324/haematol.2023.283480.
25. Duell J, Abrisqueta P, Dreyling M, Gaidano G, Gonzalez-Barca E. (2023) Five-year subgroup analysis of tafasitamab + lenalidomide from the Phase II L-MIND study in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Poster 324. Dostęp: [https://www.incytemi.com/document/Poster/ICML%202023\\_L-MIND%205-year%20Subgroup%20Analysis%20Poster.pdf](https://www.incytemi.com/document/Poster/ICML%202023_L-MIND%205-year%20Subgroup%20Analysis%20Poster.pdf).
26. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Augustin M, Gaidano G, Barca EG, Jurczak W, Kalakonda N, Liberati AM, Maddocks KJ, Menne T, Nagy Z, Tournilhac O, Bakuli A, Amin A, i in. (2023) Abstract CT022: Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the phase II L-MIND study. *Cancer Research* 83(8\_Supplement):CT022.
27. Duell J, Abrisqueta P, Andre M. (2023) Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the phase II L-MIND study. Dostęp: [https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=0CAIQw7AJahcKEwiQI-7otL3\\_AhUAAAAAHQAAAAAQAg&url=https%3A%2F%2Fwww.morphosys.com%2Fde%2Fmedia%2F996%2Fdownload&psig=AOvVaw0liURDVOiUPVfDzuEpVLnO&ust=1686648297698722](https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=0CAIQw7AJahcKEwiQI-7otL3_AhUAAAAAHQAAAAAQAg&url=https%3A%2F%2Fwww.morphosys.com%2Fde%2Fmedia%2F996%2Fdownload&psig=AOvVaw0liURDVOiUPVfDzuEpVLnO&ust=1686648297698722).
28. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Augustin M, Gaidano G, Barca EG, Jurczak W, Kalakonda N, Liberati AM, Maddocks KJ, Menne T, Nagy Z, Tournilhac O, Bakuli A, Amin A, i in. (2023) Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the Phase II L-MIND study. *Hematological Oncology* 41(S2):437–439.
29. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Augustin M. (2023) Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the Phase II L-MIND study. Poster P1138 presented at European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11 2023, Frankfurt, Germany.
30. Duell J, Jurczak W, Liberati AM, Halka J, Carbó EP, Abrisqueta Costa P, Maddocks KJ, Dreyling M, Rosenwald A, Bakuli A, Amin A, Gurbanov K, Salles G. (2022) L-Mind: A Safety and Efficacy Analysis of Tafasitamab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) Receiving Treatment for at Least 2 Years. *Blood* 140(Supplement 1):6596–6598.
31. Duell J, Jurczak W, Liberati AM, Halka J, Carbó EP, Abrisqueta Costa P, Maddocks KJ, Dreyling M, Rosenwald A, Bakuli A, Amin A, Gurbanov K, Salles G. (2022) L-Mind: A Safety and Efficacy Analysis of Tafasitamab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) Receiving Treatment for at Least 2 Years. 2022: Poster number ABCL-388 presented at the Society of Hematologic Oncology (SOHO) 2022 Annual Meeting, September 28–October 1.
32. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, Abrisqueta P, Kalakonda N, André M, Dreyling M, Menne T, Tournilhac O, i in. (2021) Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 106(9):2417–2426.



33. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, Obr A, Gaidano G, Abrisqueta P, André M, Dreyling M, Menne T, Dirnberger-Hertweck M, Weirather J, Ambarkhane S, Salles G. (2021) Long-Term Analyses from L-Mind, a Phase II Study of Tafasitamab Plus Lenalidomide (len) in Patients (pts) with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/R DLBCL). *Hematological Oncology* 39(S2):.
34. Duell J, Maddocks K, Gonzalez-Barca E. (2021) Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological Oncology*. 39(58–61):.
35. Duell J, González Barca E, Augustin M, Jurczak W. (2020) Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory difuse large B-cell lymphoma. *Oncology Research and Treatment* 43:63–64.
36. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, de Vos S, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, Abrisqueta P, André M, Dreyling M, Menne TF, Dirnberger-Hertweck M, Weirather J, i in. (2019) Subgroup Analyses from L-Mind, a Phase II Study of Tafasitamab (MOR208) Combined with Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 134(Supplement\_1):1582.
37. Duell J, Maddocks K, Gonzalez-Barca E, Jurczak W. (2019) Update of the single-arm phase II L-mind study of MOR208 plus lenalidomide in relapsed/ refractory diffuse large B-cell lymphoma: High overall response rates in patient subgroups with poor prognosis. *HemaSphere* 3:100.
38. Dull J, Maddocks K, Barca EG, Jurczak W. (2021) Long-term analyses from l-mind, a phase ii study of tafasitamab (mor208) combined with lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell. *HemaSphere* 5:690–691.
39. González-Barca E, Duell J, Cavallo F, Sancho J-M, Nagy Z, Abrisqueta P, Panizo C, Augustin M, Weirather J, Ambarkhane S, Maddocks KJ, Kalakonda N, Salles G. (2020) Efficacy of Tafasitamab (MOR208) Combined with Lenalidomide in Patients with High-Risk Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the L-Mind Study. *Blood* 136(Supplement 1):1–2.
40. Jain M, Locke F. (2020) The L-MIND Trial of the Anti-CD19 Antibody Tafasitamab Combined With Lenalidomide for Lower Risk Relapsed DLBCL. *The Hematologist* 17(5):.
41. Maddocks KJ, Duell J, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, de Vos S, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, Abrisqueta P, André M, Dreyling M, Menne TF, Dirnberger-Hertweck M, Weirather J, i in. (2020) Long-Term Subgroup Analyses from L-Mind, a Phase II Study of Tafasitamab (MOR208) Combined with Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 136(Supplement 1):19–21.
42. Maddocks KJ, Duell J, González Barca E, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, André M, Kalakonda N, Dreyling MH, Zinzani PL, Dirnberger-Hertweck M, Weirather J, Ambarkhane SV, i in. (2019) Update of the single-arm phase II L-MIND study of MOR208 + lenalidomide (LEN) in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R-R DLBCL): Response rates in patient subgroups with poor prognosis. *JCO* 37(15\_suppl):7521–7521.
43. MorphoSys AG. (2023) A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined With MOR00208 in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL). NCT02399085. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02399085> (6.6.2023).
44. Clinical Trials Register. EUCTR 2014-004688-19. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004688-19/DE> (12.6.2023).
45. EMA. (2021) Assessment report. Minjuvi. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
46. NICE. (2022) Single Technology Appraisal Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID3795]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta883/evidence/final-appraisal-determination-2-committee-papers-pdf-11438562063>.
47. (2020) FDA report. Tafasitamab. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/761163Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761163Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
48. CADTH. (2023) Tafasitamab (Minjuvi). Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0266-Minjuvi\\_combined.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0266-Minjuvi_combined.pdf).
49. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, i in. (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38(2):155–165.
50. Sehn LH, Matasar MJ, Flowers CR, Kamdar MK. (2020) Updated results of a Phase Ib/II randomised study: Polatuzumab vedotin (Pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). Poster PO-081-B presented at British Society for Haematology Virtual Congress. Dostęp: [https://www.postersessiononline.eu/173580348\\_eu/congresos/BSH2020/aula/-PO\\_81\\_BSH2020.pdf](https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/BSH2020/aula/-PO_81_BSH2020.pdf).
51. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline. (2021) Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma: updated results of a phase ib/ii randomized study and preliminary results of a single-arm extension. *Oncology research and treatment* 44:129–131.

52. Sehn L, Hertzberg M, Opat S, Herrera A, Assouline S, Cr F, Tm K, A M, M O, V S, G S, G K, J H, Ym C, L M, i in. (2022) Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood advances* 6(2):.
53. Hoffmann-La Roche. (2022) A Phase IB/II Study Evaluating The Safety, Tolerability and Anti-Tumor Activity of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) Plus Bendamustine (B) in Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. NCT02257567. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02257567) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02257567> (1.1.2023).
54. Clinical Trials register EUCTR 2014-001361-28. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001361-28> (4.10.2023).
55. EMA. (2019) Assessment report. Polivy. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf).
56. EUnetHTA. (2020) Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. Dostęp: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA06-Final-Assessment-Report-V1.0.pdf>.
57. FDA. (2019) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 761121Orig1s000 CLINICAL REVIEW(S). Polivy. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761121Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761121Orig1s000MedR.pdf).
58. NICE. (2020) Single Technology Appraisal Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID1576] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/evidence/committee-papers-pdf-8840199997>.
59. AOTMiT. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab vedotyiny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/032/AWA/32\\_AWA\\_OT.423.1.14.2023\\_Polivy\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/AWA/32_AWA_OT.423.1.14.2023_Polivy_BIP_REOPTR.pdf).
60. Szurowska E, Teodorczyk J, Dziadziuszko K, Pieńkowska J, Romanowicz G, Lass P. (2014) Zastosowania pozytronowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorodeoksyglukozy w onkologii. *Forum Medycyny Rodzinnej* 8(1):21–26.
61. (2020) Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf).
62. 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.
63. 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\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2023_en.pdf).
64. URPL. (2023) Bendamustine Accord (bendamustyny chlorowodorek), 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: ryzyko zwiększonej śmiertelności podczas błędnego podawania produktu leczniczego. Dostęp: <https://urpl.gov.pl/pl/bendamustine-accord-bendamustyny-chlorowodorek-25-mgml-koncentrat-doporz%C4%85dzania-roztworu-do-0>.
65. MHRA. (2021) Bendamustine (Levact): increased risk of non-melanoma skin cancer and progressive multifocal encephalopathy (PML). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bendamustine-levact-increased-risk-of-non-melanoma-skin-cancer-and-progressive-multifocal-encephalopathy-pml>.
66. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. PRAC 14-17 May 2018. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf).
67. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf).
68. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 8-11 January 2018. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf).
69. EMA. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 9-12 January 2017. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-9-12-january-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf).
70. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals Adopted at the 31 August-3 september 2020 PRAC meeting. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf).
71. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 30 August - 2 September 2016. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016_en.pdf).

72. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 January 2017. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf).
73. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 26-29 September 2016. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf).
74. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 7-10 September 2015. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf).
75. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 4-7 May 2015. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-may-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf).
76. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 4-7 May 2015. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-4-7-may-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf).
77. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 7-10 September 2015. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-september-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf).
78. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 1-4 December 2014. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-december-2014\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-december-2014_en.pdf) .
79. URPL. (2012) Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) (13.01.2012). Dostęp: <https://urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-s%C5%82u%C5%BCby-zdrowia-dotycz%C4%85cy-potencjalnego-ryzyka-wyst%C4%85pienia>.
80. URPL. (2012) Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku z stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid) (20.11.2012). Dostęp: <https://urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-ryzyka-wyst%C4%85pienia-zaburze%C5%84-czynno%C5%9Bci-w%C4%85troby-w-zwi%C4%85zku-z-stosowaniem-produktu>.
81. MHRA. (2014) Lenalidomid: ryzyko zakrzepicy i choroby zakrzepowo-zatorowej (11 grudnia 2014 r.). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-risk-of-thrombosis-and-thromboembolism>.
82. MHRA. (2014) Lenalidomid (Revlimid▼): aktualizacja dotycząca ryzyka drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (11 grudnia 2014 r.). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-update-on-risk-of-second-primary-malignancy>.
83. MHRA. (2014) Lenalidomid (Revlimid): ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby (11 grudnia 2014 r.). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-risk-of-serious-hepatic-adverse-drug-reactions>.
84. 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>.
85. 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>.
86. 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>.
87. 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>.
88. 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>.
89. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/yescarta-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf).
90. 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).
91. 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.



92. 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, Dicataldo 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.
93. EMA. EudraVigilance. Dostęp: <https://www.adrreports.eu/pl/search.html>.
94. WHO. (2019) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (20.2.2019).

## 12. Spis tabel, wykresów, rysunków

### Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .....	12
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla AXI-CEL .....	15
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla TAF + LEN .....	15
Tabela 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla POLA + BR .....	16
Tabela 5.	Publikacje do włączonych w ramach analizy klinicznej badania ALYCANTE .....	21
Tabela 6.	Publikacje do włączonego badania L-MIND .....	23
Tabela 7.	Publikacje do włączonego badania GO29365 .....	26
Tabela 8.	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).....	31
Tabela 9.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań ALYCANTE, L-MIND, GO29365 .....	32
Tabela 10.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki populacji z badań ALYCANTE, L-MIND, GO29365 .....	33
Tabela 11.	Ocena homogeniczności badań ALYCANTE, L-MIND i GO29365 w zakresie dostępności ocenianych punktów końcowych .....	35
Tabela 12.	Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i TAF + LEN z badania L-MIND stosowanych u pacjentów z DLBCL, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po niepowodzeniu 1. linii leczenia, i którzy nie kwalifikują się do ASCT <sup>a</sup> .....	37
Tabela 13.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w grupie stosującej AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE .....	37
Tabela 14.	Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) <sup>a</sup> u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE.....	38
Tabela 15.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS) <sup>a</sup> w grupie stosującej AXI CEL w ramach badania ALYCANTE .....	38
Tabela 16.	Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i TAF + LEN z badania L-MIND stosowanych u pacjentów z DLBCL, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po niepowodzeniu 1. linii leczenia, i którzy nie kwalifikują się do ASCT <sup>a</sup> .....	39
Tabela 17.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w grupie z szybkim nawrotem po niepowodzeniu 1. linii leczenia DLBCL którzy nie kwalifikują się do ASCT.....	39
Tabela 18.	Odpowiedź metaboliczna na leczenie w 3 miesiącu u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE (n/ (%)).....	41
Tabela 19.	Najlepsza odpowiedź na leczenie dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i TAF + LEN z badania L-MIND u pacjentów z DLBCL, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po niepowodzeniu 1. linii leczenia, i którzy nie kwalifikują się do ASCT <sup>a</sup> .....	41
Tabela 20.	Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla AXI-CEL z badania ALYCANTE i dla TAF + LEN z badania L-MIND stosowanych u pacjentów z DLBCL, u których wystąpiła oporność lub szybki nawrót po niepowodzeniu 1. linii leczenia, i którzy nie kwalifikują się do ASCT <sup>a</sup> .....	42
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT leczonych w 2. linii AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE .....	43
Tabela 22.	Zdarzenia niepożądane dla AXI-CEL i TAF + LEN w leczeniu DLBCL pacjentów niekwalifikujących się do ASCT <sup>a</sup> .....	43
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia oraz ≥3. stopnia) dla AXI-CEL i TAF + LEN w leczeniu DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT <sup>a</sup> .....	43
Tabela 24.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla bendamustyny .....	44

Tabela 25.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla lenalidomidu .....	45
Tabela 26.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla Rytuksymabu.....	46
Tabela 27.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	52
Tabela 28.	Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	62
Tabela 29.	Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Embase.....	62
Tabela 30.	Wynik wyszukiwania badań dla AXI-CEL w bazie Cochrane.....	63
Tabela 31.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	64
Tabela 32.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia — przeszukanie dla AXI-CEL.....	68
Tabela 33.	Wynik wyszukiwania badań dla TAF w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	102
Tabela 34.	Wynik wyszukiwania badań dla TAF w bazie Embase.....	102
Tabela 35.	Wynik wyszukiwania badań dla TAF w bazie Cochrane.....	103
Tabela 36.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla TAF .....	104
Tabela 37.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia — przeszukanie dla TAF + LEN .....	108
Tabela 38.	Wynik wyszukiwania aktualizacyjnego <sup>a</sup> badań dla POLA w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	110
Tabela 39.	Wynik wyszukiwania aktualizacyjnego <sup>a</sup> badań dla POLA w bazie Embase.....	110
Tabela 40.	Wynik wyszukiwania aktualizacyjnego <sup>a</sup> badań dla POLA w bazie Cochrane .....	111
Tabela 41.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla POLA.....	112
Tabela 42.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia — przeszukanie dla POLA + BR .....	114
Tabela 43.	Ocena wiarygodności badania ALYCANTE z zastosowaniem skali NICE.....	119
Tabela 44.	Ocena wiarygodności badania L-MIND z zastosowaniem skali NICE .....	122
Tabela 45.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GO29365 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	127
Tabela 46.	Czas do wystąpienia i czas trwania CRS oraz ICANS u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT leczonych w 2. linii AXI CEL w ramach badania ALYCANTE .....	130
Tabela 47.	Przeżycie całkowite u pacjentów stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365).....	132
Tabela 48.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365).....	133
Tabela 49.	Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365).....	133
Tabela 50.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365 .....	133
Tabela 51.	Najlepsza odpowiedź na leczenie <sup>a</sup> u pacjentów stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365) <sup>a</sup> .....	133
Tabela 52.	Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 25 września 2023 roku) [93].....	134
Tabela 53.	Zestawienie liczby działań niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na 29 września 2023 roku) [94].....	135
Tabela 54.	Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE.....	139
<b>Wykresy</b>		
Wykres 1.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE .....	37
Wykres 2.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) <sup>a</sup> u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE .....	38
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE .....	40

Wykres 4.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących AXI CEL w ramach badania ALYCANTE .....	42
Wykres 5.	Analiza w podgrupach dla całkowitej odpowiedzi metabolicznej w 3 miesiącu od infuzji AXI CEL u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT leczonych w 2. linii w ramach badania ALYCANTE .....	131

## Aneks A. Wyniki przeszukań

### A.1. Przeszukanie dla interwencji

#### A.1.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 28.  
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	<b>449</b>	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	<b>53</b>	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	<b>20</b>
<p><b>Data przeszukania: 17 kwietnia 2023 roku</b>  <b>Data przeszukania aktualizacyjnego: 14 września 2023 roku</b>  <b>Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</b></p>				

Tabela 29.  
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	<b>2058</b>	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	<b>237</b>	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	<b>43</b>
<b>Data przeszukania: 17 kwietnia 2023 roku</b> <b>Data przeszukania aktualizacyjnego: 14 września 2023 roku</b> <b>Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</b>				

Tabela 30.  
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	<b>65</b>	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	<b>6</b>	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	<b>1</b>
<b>Data przeszukania: 17 kwietnia 2023 roku</b> <b>Data przeszukania aktualizacyjnego: 14 września 2023 roku</b> <b>Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</b>				

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

Tabela 31.  
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	
<b>Towarzystwa naukowe</b>					
ASCO – American Society of Clinical Oncology <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	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 <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	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 <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	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 <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a>	Axicabtagene	0 (0)	0 (0)	x <sup>a</sup>	19.05.2023
	Yescarta	0 (0)	0 (0)		15.09.2023 24.10.2023
PLRG – Polska Grupa Badawcza Chłoniaków <a href="http://www.plrg.pl/">http://www.plrg.pl/</a>	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów <a href="http://pthit.pl">http://pthit.pl</a>	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 <a href="https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report">https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report</a>	Axicabtagene	272 (2)	272 (0)	272 (0)	19.05.2023
	Yescarta	109 (0)	109 (0)	109 (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		
	<a href="https://www.hematology.org/meeting/annual-meeting">https://www.hematology.org/meeting/annual-meeting</a>	Axicabtagene Yescarta	14 (0) 9 (0)	30 (0) 13 (0)	30 (0) 13 (0)	19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
AACR – American Association for Cancer Research <a href="https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2023/">https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2023/</a>	Przeszukanie ręczne		1	0 (0)	0 (0)	19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka <a href="http://www.eortc.org/">http://www.eortc.org/</a>	Axicabtagene Yescarta	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
	<a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a>	Axicabtagene Yescarta	44 (0) 12 (0)	46 (0) 12 (0)	46 (0) 12 (0)	19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
EHA – The European Hematology Association	<a href="https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&amp;browseby=9&amp;sortby=1&amp;trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016">https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&amp;browseby=9&amp;sortby=1&amp;trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016</a>	Axicabtagene Yescarta	37 (1) 37 (0)	37 (0) 37 (0)	37 (0) 37 (0)	19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined">https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined</a>	Axicabtagene Yescarta	397 (0) 215 (0)	410 (0) 234 (0)	483 (0) 238 (0)		19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
BSH – British Society of Hematology <a href="https://b-s-h.org.uk/search?term=">https://b-s-h.org.uk/search?term=</a>	Axicabtagene Yescarta	9 (0) 12 (0)	10 (0) 12 (0)	10 (0) 12 (0)		19.05.2023 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 <a href="https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi">https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi</a>	Axicabtagene Yescarta	27 (0) 0 (0)	27 (0) 0 (0)	27 (0) 0 (0)		19.05.2023 15.09.2023 24.10.2023
International Conference on Malignant Lymphoma <a href="https://www.icml.ch/icml/home.html">https://www.icml.ch/icml/home.html</a>	Axicabtagene Yescarta	Przeszukanie ręczne (0)	Przeszukanie ręczne (0)	Przeszukanie ręczne (0)		19.05.2023 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	
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>					
NICE <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Axicabtagene Yescarta	13 (0)	15 (0)	15 (0)	19.05.2023
		3 (0)	5 (0)	5 (0)	15.09.2023 24.10.2023
FDA <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Axicabtagene Yescarta	62 (0)	62 (0)	62 (0)	19.05.2023
		76 (0)	76 (0)	76 (0)	15.09.2023 24.10.2023
EMA <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Axicabtagene Yescarta	236 (0)	244 (0)	248 (0)	19.05.2023
		232 (0)	241 (0)	244 (0)	15.09.2023 24.10.2023
CADTH <a href="https://www.cadth.ca">https://www.cadth.ca</a>	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 <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	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 <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Axicabtagene Yescarta	8 (1)	8 (0)	8 (0)	19.05.2023
		7 (0)	7 (0)	7 (0)	15.09.2023 24.10.2023
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków</b>					
Gilead Sciences, Inc. <a href="https://www.gileadclinicaltrials.com/">https://www.gileadclinicaltrials.com/</a>	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. <a href="https://www.kitepharma.com/">https://www.kitepharma.com/</a>	Axicabtagene Yescarta	62 (0)	65 (0)	65 (0)	19.05.2023
		69 (0)	70 (0)	70 (0)	15.09.2023 24.10.2023

a) Brak dostępu do strony w momencie drugiej aktualizacji przeszukania

### A.1.3. Badania wykluczone z analizy

**Tabela 32.**  
**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 ciloleucel CD19 CAR-T cell therapy results in high rates of systemic and neurologic remissions in ten patients with refractory large B cell lymphoma including two with HIV and viral hepatitis.	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 Ciloleucel (axi-cel), in Patients with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL)	Ahmed, S.; Strati, P.; Fayad, L.; Hagemeister, 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.; Clausen, 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.
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.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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 lypsa 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.; Mohty, 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 TISAGENLEUCUCEL 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.; Lorente, C.C.; Choquet, S.; Casasnoas, R.-O.; Mohty, 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; Lorente, Cristina Castilla; Choquet, Sylvain; Casasnovas, René-Olivier; Mohty, 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, Bitia; Mackall, Crystal L; Miklos, David B; Sidana, Surbhi	Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):143-155. doi: 10.1182/bloodadvances.202002732.
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.; SchÄßberl, F.; Kunz, W.; Von Baumgarten, L.; Humpe, A.; Von Bergwelt, M.; Subklewe, M.	Oncology Research and Treatment. 2022;45:125
11.	Backlein 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.; MÄlller, N.; Reischer, A.; Von Baumgarten, L.; VÄßl, A.; Wagner, B.; Humpe, A.; Tischer, J.; Stemmler, H.; Von Bergwelt, M.; Subklewe, M.	Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2020;8:A48-A49
12.	Backlein 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.; GÄßdel, P.; Hoster, E.; Bullinger, L.; Mackensen, A.; Locke, F.; Von Bergwelt, M.; Barba, P.; Jain, M.D.; Subklewe, M.	HemaSphere. 2022;6:2534-2535



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
13.	Backlein 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.; VÄllkl, 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
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.; Hernani, R.; Henriquez, H.D.L.; Sancho, J.-M.; Montalban, C.; Salar, A.; Grande, C.; Bento, L.; De Villambrosia, S.G.; Garcia, D.; Herrero, B.; MartÄnez-Cibrian, N.; Sureda, A.; Perez-Martinez, A.; Barba, P.; Kwon, M.; Garcia-Sancho, A.M.	Blood. 2021;138:3850

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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 Luís; Iacoboni, Gloria; López-Corral, Lucía; Terol, María Jos�a; Ortíz-Maldonado, Valentín; Sanz, Jaime; Guerra-Dominguez, Luisa; Bailen, Rebeca; Mussetti, Alberto; Abrisqueta, Pau; Hernani, Rafael; Luzardo, Hugo; Sancho, Juan-Manuel; Delgado-Serrano, Javier; Salar, Antonio; Grande, Carlos; Bento, Leyre; González de Villambros�a, Sonia; García-Belmonte, Daniel; Sureda, Anna; Pérez-Mart�nez, Antonio; Barba, Pere; Kwon, Mi; Martín García-Sancho, Alejandro	Front Immunol. 2022 Jul 12;13:855730. doi: 10.3389/fimmu.2022.855730. eCollection 2022.
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 poprzednimi liniami leczenia.	CAR T-Cells for the Treatment of Refractory or Relapsed Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center Retrospective Canadian Study.	Benoit, Aur�lie; B Boies, Marie-Hélène; D�ry, Nicole; M Garcia, Luciana; Simard, M�lanie; Poirier, Mireille; Delage, Robert; Lortal Canguilhem, Barbara; Doyle, Catherine; Larouche, Jean-François; Couture, Félix; 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 poprzednimi 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.; Mouggiakakos, D.; Topp, M.; Koenecke, C.; Marks, R.; Ayuk, F.; Wolff, D.; Schroers, R.; Beelen, D.; Dreger, P.	Bone Marrow Transplantation. 2021;56:19-20

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
22.	Beyar Katz 2023	INTERWENCJA	Pacjenci leczeni AXI-CEL lub tisagenleclucelem .Brak odrębnych wyników dla AXI-CEL.	Response rates of extra-nodal diffuse large B cell lymphoma to anti-CD19-CAR T cells: A real world 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
25.	Burns 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Comparative review of 30 day non-relapse mortality (NRM) in Bcell lymphomas asSTiated 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.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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; Dicataldo, Michele; Sabbatini, 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:
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.202104880.
33.	Cuadrado 2021	INTERWENCJA	Pacjenci leczeni AXI-CEL lub tisagenleclucelem. 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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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 tisagenleclucelem .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; Viñal, 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.
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; Herrmann, Sandra M	Mayo Clin Proc. 2022 Jul;97(7):1294-1304. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.05.018



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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 ciloleu cel (axi-cel) 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.; PolgÁrovÁ, K.; Sramkova, L.; L rÁmek, 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 ciloleu cel: 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 Ciloleucel 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 ciloleucel or tisagenlecleucel	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 Ciloleucel and Tisagenlecleucel 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.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
50.	Grant 2022	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Immune Effector Cell-Associated 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
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; Parkh, 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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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.
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.	Iovino 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	Iovino, 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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
61.	Iovino 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.	Iovino, 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.
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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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. uprzednich 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. uprzednich 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, Amin; 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.	JimÃ©nez-GalÃ¡n R. Ciudad-Gutierrez P. Prado-Mel E. 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	JimÃ©nez-GalÃ¡n, 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.202104716.



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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.
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 Ciloleucel (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:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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 poprzednimi 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.
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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
80.	Kwon 2023	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi liniami leczenia	Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma.	Kwon, Mi; Iacoboni, Gloria; Reguera, Juan Luis; Corral, Lucía López; Morales, Rafael Hernani; Ortiz-Maldonado, Valentín; Guerreiro, Manuel; Caballero, Ana Carolina; Domínguez, María Luisa Guerra; Pina, Jose Maria Sanchez; Mussetti, Alberto; Sancho, Juan Manuel; Bastos-Oreiro, Mariana; Catala, Eva; Delgado, Javier; Henriquez, Hugo Lizardo; Sanz, Jaime; Calbacho, María; Bailón, Rebeca; Carpio, Cecilia; Ribera, Jose Maria; Sureda, Anna; Briones, Javier; Hernandez-Boluda, Juan Carlos; Cebrián, Nuria Martínez; Martín, Jose Luis Diez; Martín, 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.	Le Gouill 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi 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
83.	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 Jorna, R.; Quintard, A.; Hillaire-Buys, D.; Faillie, J.L.	Fundamental and Clinical Pharmacology. 2021;35:73-74
84.	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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
85.	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
86.	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:
87.	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.; Ardesna, K.; Townsend, W.; Cwynarski, K.; Hughes, C.; Mure, L.; Sablayan, J.; Peggs, K.; Roddie, C.; O'Reilly, M.	HemaSphere. 2020;4:699
88.	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.
89.	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
90.	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
91.	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
92.	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
93.	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.; Bannani, 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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
94.	Melody 2022	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi 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, Yucui; 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.
95.	Meng 2021	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and LiSTabtagene 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.
96.	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; Gerds, 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.
97.	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



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
98.	Mirza 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi 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-Sayee; 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.
99.	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;152:215
100.	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
101.	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.
102.	Mussetti 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Second-line CAR T cells for lymphomas	Mussetti, A.; Sureda, A.	The Lancet. 2022;399:2247-2249

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
103.	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.2020003959)	NA	Blood Advances. 2022;6:6075
104.	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:
105.	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.
106.	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.
107.	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:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
108.	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:
109.	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; Blissett, 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.
110.	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.
111.	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
112.	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; Komblum, 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.
113.	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
114.	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.
115.	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
116.	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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
117.	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
118.	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.; McGuirk, 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
119.	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
120.	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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
121.	Sesques 2020	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi liniami leczenia	Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center.	Sesques, Pierre; Ferrant, Emmanuelle; Safar, Violaine; Wallet, Florent; Tordo, Jérôme; Dhomp, Anthony; Karlin, Lionel; Brisou, Gabriel; Vercasson, Marlène; Hospital-Gustem, Carole; Schwertz, Valère; Ranchon, Florence; Rioufol, Catherine; Choquet, Marion; Sujobert, Pierre; Ghergus, Dana; Bouafia, Fadhela; Golfier, Camille; Lequeu, Hélène; 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; Cavaleri, Doriane; Ader, Florence; Ghesquière, Hervé; Salles, Gilles; Bachy, Emmanuel	Am J Hematol. 2020 Nov;95(11):1324-1333. doi: 10.1002/ajh.25951. Epub 2020 Aug 25.
122.	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
123.	Shapiro 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni w 1. i kolejnych liniach leczenia (brak oddzielnej 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; Komblum, 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.



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
124.	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
125.	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
126.	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.; Giralt, 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
127.	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.; SchÄpfel, J.; Flommersfeld, S.; Grgic, I.; Neubauer, A.; Burchert, A.	HemaSphere. 2020;4:1007

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
128.	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
129.	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.; Bannani, 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
130.	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.
131.	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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
132.	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
133.	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; Kornblum, 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.
134.	Thieblemont 2019	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi 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
135.	Thuresson 2020	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 uprzednimi 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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
136.	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.; Stamatiou, G.; Sakka, A.; Tsonis, I.; Karakasis, D.; Baltadakis, I.	European Journal of Oncology Pharmacy. 2023;6:20
137.	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
138.	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
139.	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.
140.	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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
141.	Wu 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni co najmniej 2 poprzednimi 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.
142.	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.; McGuirok, J.P.; Nastoupil, L.; Porter, D.L.; Riedell, P.A.; Perales, M.-A.	Blood. 2021;138:2843
143.	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.
144.	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
145.	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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
146.	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.
147.	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.; Plastaras, J.P.	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2022;114:S84-S85
148.	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:
149.	Zettler 2019	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia pacjentów	Real-world analysis of adverse events asSTiated 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:
150.	Zettler 2021	POPULACJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych AXI-CEL w 2. linii leczenia	Real-world adverse events asSTiated 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.



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
151.	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.

## A.2. Przeszukanie dla tafasytamabu

### A.2.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 33.  
Wynik wyszukiwania badań dla TAF w bazie MEDLINE (przez PubMed)

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji	Wynik drugiej aktualizacji
#1	tafasitamab	57	69	70
#2	„tafasitamab” [Supplementary Concept]	28	31	31
#3	„tafasitamab-cxix”	3	3	3
#4	XmAb5574	65	77	78
#5	XmAb-5574	58	70	71
#6	“MOR208 monoclonal antibody”	1	1	1
#7	“MOR-00208”	1	1	1
#8	“MOR-208”	0	1	1
#9	MOR00208	58	70	71
#10	Minjuvi	0	0	0
#11	Monjuvi	57	69	79
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	65	77	78
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: from 2023/5/31 - 3000/12/12	x	14	x
	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: from 2023/9/13 - 3000/12/12	x	x	3
Data przeszukania: 1 czerwca 2023 roku Data aktualizacji przeszukania: 14 września 2023 roku Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku				

Tabela 34.  
Wynik wyszukiwania badań dla TAF w bazie Embase

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Wyniki aktualizacji	Wynik drugiej aktualizacji
#1	'tafasitamab'/exp AND [embase]/lim	307	343	348
#2	'tafasitamab' AND [embase]/lim	324	363	368
#3	'tafasitamab-cxix' AND [embase]/lim	4	4	4
#4	'XmAb5574' AND [embase]/lim	20	20	20
#5	'XmAb-5574' AND [embase]/lim	19	19	19

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Wyniki aktualizacji	Wynik drugiej aktualizacji
#6	'MOR208 monoclonal antibody' AND [embase]/lim	0	0	0
#7	'MOR-00208' AND [embase]/lim	4	4	4
#8	'MOR-208' AND [embase]/lim	37	37	37
#9	'MOR00208' AND [embase]/lim	7	7	7
#10	'minjuvi' AND [embase]/lim	0	1	1
#11	'monjuvi' AND [embase]/lim	18	21	21
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	<b>340</b>	<b>379</b>	<b>384</b>
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) AND [31-05-2023]/sd	x	<b>40</b>	x
#14	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) AND [13-09-2023]/sd	x	x	8
<b>Data przeszukania: 1 czerwca 2023 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 14 września 2023 roku</b> <b>Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</b>				

Tabela 35.  
Wynik wyszukiwania badań dla TAF w bazie Cochrane

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Wyniki aktualizacji	Wynik drugiej aktualizacji
#1	tafasitamab <sup>a</sup>	37	40	40
#2	„tafasitamab–cxix”	0	0	0
#3	XmAb5574	0	0	0
#4	XmAb-5574	0	0	0
#5	“MOR208 monoclonal antibody”	0	0	0
#6	“MOR 00208”	0	0	0
#7	“MOR-208”	0	0	0
#8	MOR00208	3	3	3
#9	Minjuvi	0	0	0
#10	Monjuvi	1	1	1
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	<b>38</b>	41	41
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 with Cochrane Library publication date from May 2023 to present	x	<b>3</b>	x
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 with Cochrane Library publication date from Sep 2023 to present	x	x	0
<b>Data przeszukania: 1 czerwca 2023 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 14 września 2023 roku</b> <b>Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</b>				

a) Wyszukiwanie słownikowe (MeSH) nie wykazało żadnego wyniku.

## A.2.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 36.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla TAF

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)			Data przeszukania
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania	
<b>Towarzystwa naukowe</b>					
ASCO – American Society of Clinical Oncology <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	Tafasitamab	20 (0)	55 (1)	55 (1)	5.06.2023
	Minjuvi	0	0	0	15.09.2023
	Monjuvi	0	0	0	24.10.2023
ESMO – The European Society for Medical Oncology <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Tafasitamab	1 (0)	1 (0)	1 (0)	5.06.2023
	Minjuvi	0	1 (0)	1 (0)	15.09.2023
	Monjuvi	0	1 (0)	1 (0)	24.10.2023
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	Tafasitamab	0 (0)	3 (0)	3 (0)	5.06.2023
	Minjuvi	0 (0)	1 (0)	1 (0)	15.09.2023
	Monjuvi	0 (0)	0	0	24.10.2023
PUO – Polska Unia Onkologii <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a>	Tafasitamab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.06.2023
	Minjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023
	Monjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24.10.2023
PLRG – Polska Grupa Badawcza Chłoniaków <a href="http://www.plrg.pl/">http://www.plrg.pl/</a>	Przeszukanie ręczne	0	0	0	5.06.2023 15.09.2023 24.10.2023
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów <a href="http://pthit.pl">http://pthit.pl</a>	Tafasitamab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.06.2023
	Minjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023
	Monjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24.10.2023
ASH – The American Society of Hematology <a href="https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report">https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report</a>	Tafasitamab	50 (1)	50 (0)	50 (0)	5.06.2023
	Minjuvi	0 (0)	1 (0)	1 (0)	15.09.2023
	Monjuvi	0 (0)	2 (0)	2 (0)	24.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)			Data przeszukania	
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania		
	<a href="https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting">https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting</a>	Tafasitamab	3 (1)	3 (0)	3 (0)	5.06.2023
		Minjuvi	0 (0)	2 (0)	2 (0)	15.09.2023
		Monjuvi	2 (0)	2 (0)	2 (0)	24.10.2023
AACR – American Association for Cancer Research <a href="https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2023/">https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2023/</a>	Przeszukanie ręczne	1	0	0	5.06.2023 15.09.2023 24.10.2023	
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka <a href="http://www.eortc.org/">http://www.eortc.org/</a>	Tafasitamab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.06.2023	
		Minjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023
		Monjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24.10.2023
EHA – The European Hematology Association <a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a>	Tafasitamab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.06.2023	
		Minjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023
		Monjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24.10.2023
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePanel=undefined">https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePanel=undefined</a>	Tafasitamab	24 (3)	24 (0)	24 (0)	5.06.2023	
		Minjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023
		Monjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24.10.2023
BSH – British Society of Hematology <a href="https://b-s-h.org.uk/search?term=">https://b-s-h.org.uk/search?term=</a>	Tafasitamab	4 (0)	6 (0)	6 (0)	5.06.2023	
		Minjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023
		Monjuvi	0 (0)	7 (0)	7 (0)	24.10.2023
ASTCT & CIBMTR - American Society for Transplantation and Cellular Therapy & Center for International Blood and Marrow Transplant Tandem Meeting 2023 <a href="https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi">https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi</a>	Tafasitamab	2 (0)	2 (0)	2 (0)	5.06.2023	
		Minjuvi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.09.2023
		Monjuvi	0 (0)	1 (0)	1 (0)	24.10.2023
International Conference on Malignant Lymphoma <a href="https://www.icml.ch/icml/home.html">https://www.icml.ch/icml/home.html</a>	Tafasitamab	Przeszukanie ręczne	Przeszukanie ręczne	Przeszukanie ręczne	5.06.2023	
		Minjuvi	(1)	(0)	(0)	15.09.2023
		Monjuvi				24.10.2023
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>						

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)			Data przeszukania
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania	
NICE <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Tafasitamab	4 (1)	4 (0)	4 (0)	5.06.2023
	Minjuvi	1 (1)*	1 (0)	1 (0)	15.09.2023
	Monjuvi	0 (0)	1 (0)	1 (0)	24.10.2023
FDA <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Tafasitamab	17 (1)	18 (0)		5.06.2023
	Minjuvi	0 (0)	0 (0)		15.09.2023
	Monjuvi	17 (0)	18 (0)		24.10.2023
EMA <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Tafasitamab	83 (1)	87 (0)		5.06.2023
	Minjuvi	75 (1)*	79 (0)		15.09.2023
	Monjuvi	0 (0)	0 (0)		24.10.2023
CADTH <a href="https://www.cadth.ca">https://www.cadth.ca</a>	Tafasitamab	1 (1)	1 (0)		5.06.2023/15.09.2023
	Minjuvi	1 (0)	1 (0)		
	Monjuvi	1 (0)	1 (0)		
clinicaltrials.gov <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	Tafasitamab	34 (1)	39 (0)		5.06.2023/15.09.2023
	Minjuvi	2 (0)	4 (0)		
	Monjuvi	8 (0)	12 (0)		
Rejestr badań EMA <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Tafasitamab	14 (1)	15 (0)		5.06.2023/15.09.2023
	Minjuvi	6 (0)	6 (0)		
	Monjuvi	2 (0)	2 (0)		
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków</b>					
Morphosys AG <a href="https://www.morphosys.com/en/our-pipeline/clinical-trials">https://www.morphosys.com/en/our-pipeline/clinical-trials</a>	Przeszukanie ręczne	0	0		5.06.2023/15.09.2023



### A.2.3. Badania wykluczone z analizy

**Tabela 37.**  
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia — przeszukanie dla TAF + LEN

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Cordoba 2022	METODYKA	Porównanie pośrednie TAF+LEN z terapiami opartymi na rytuksymabie	Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison.	Cordoba, Raul; Prawitz, Thibaud; Westley, Tracy; Sharma, Anuj; Ambarkhane, Sumeet; Kapetanakis, Venediktos; Sabatelli, Lorenzo	Adv Ther. 2022 Jun;39(6):2668-2687. doi: 10.1007/s12325-022-02094-5. Epub 2022 Apr 11.
2.	Duell 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem niniejszej analizy	CD19 expression is maintained in DLBCL patients after treatment with tafasitamab plus lenalidomide in the L-MIND study.	Duell, Johannes; Obr, AleĀ.; Augustin, Marinela; Endell, Jan; Liu, Hao; Geiger, Sabine; Silverman, Ian M; Ambarkhane, Sumeet; Rosenwald, Andreas	Leuk Lymphoma. 2022 Feb;63(2):468-472. doi: 10.1080/10428194.2021.1986219. Epub 2021 Nov 15.
3.	Messori 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Treatments for relapsed-refractory diffuse large B-cell lymphoma: comparison of overall survival outcomes observed with four novel agents.	Messori, A; Caccese, E	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Jul;26(13):4666-4670. doi: 10.26355/eurrev_202207_29190.
4.	Michot 2022	INNE	Opis metodyki badania NCT05328102, brak informacji o wynikach.	PHASE 2 Randomized, open-label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of plamotamab combined with tafasitamab (tafa) + lenalidomide (len) vs tafa+len in relapsed or refractory dlbcl	Michot J-M; Koh Y; Lee P; Jin J; Clynes R; Kye S; Chiarella M; Patel K	Hemasphere. 2022;6:3638â€ 3639
5.	NCT05328102 2022	INNE	Opis metodyki badania NCT05328102, brak informacji o wynikach.	Phase 2 Study of Plamotamab Combined With Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus Tafasitamab Plus Lenalidomide in R/R DLBCL	NCT05328102	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05328102">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05328102</a> . 2022;:
6.	NCT05626322 2022	INTERWENCJA	Stosowanie tafasytanabu w skojarzeniu z lenalidomidem oraz maplirpaceptem	Effects of PF-07901801, Tafasitamab, and Lenalidomide in People With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	NCT05626322	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05626322">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05626322</a> . 2022;:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
7.	Neubauer 2019	METODYKA	Analiza kosztów	PCN66 Discrete event simulation model of mor208 in combination with lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma	Neubauer, A.; Minartz, C.; Schwenke, C.; Kurukulasuriya, N.; Boehnke, A.	Value in Health. 2019;22:S67-S68

## A.3. Przeszukanie dla polatuzumabu

### A.3.1. Strategie wyszukiwania

**Tabela 38.**  
Wynik wyszukiwania aktualizacyjnego<sup>a</sup> badań dla POLA w bazie MEDLINE (przez PubMed)

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik pierwszego przeszukania aktualizacyjnego	Wynik drugiego przeszukania aktualizacyjnego
#1	Polivy" [All Fields] OR "polatuzumab"[All Fields] OR"polatuzumab vedotin" [All Fields] OR "ACD79B VCMMAE" [AllFields] OR "DCDS4501A" [All Fields] OR "fcu 2711" [All Fields] OR"fcu2711" [All Fields] OR "ro 5541077 000" [All Fields] OR "ro5541077-000" [All Fields] OR "ro5541077 000" [All Fields] OR"ro5541077-000" [All Fields]	368	370
#2	"random" [All Fields] OR "randomised" [All Fields] OR"randomized" [All Fields] OR "randomly" [All Fields] OR"randomisation" [All Fields] OR "randomization" [All Fields] OR"RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [AllFields] OR "controls" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR"prospected" [All Fields] OR "prospectives" [All Fields] OR"prospectively" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR"comparatived" [All Fields] OR "comparatively" [All Fields] OR"study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields]OR "cohorts" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR"retrospected" [All Fields] OR "retrospectives" [All Fields] OR"retrospectively" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR"experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "crosssectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "follow-up" [AllFields] OR "trial" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trials" [AllFields] OR "blind" [All Fields] OR "blinded" [All Fields] OR "blinding"[All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "masked" [All Fields] OR"masking" [All Fields] OR "systematic overview" [All Fields] OR"systematic review" [All Fields] OR "metaanalysis" [All Fields] OR"meta-analysis" [All Fields] OR "meta analysis" [All Fields]	18 789 413	18 852 508
#3	#1 AND #2	252	255
#4	#1 AND #2 Filters: from 2020/3/15 - 3000/12/12	114	x
#5	#1 AND #2 Filters: from 2023/9/28 - 3000/12/12	x	4
<b>Data przeszukania aktualizacyjnego: 29 września 2023 roku</b> <b>Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</b>			

a) Wyniki oryginalnego przeszukania zawarto w Analizie Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Polivy<sup>2</sup> opublikowanego na BIP AOTMiT w 2020 roku [5].

**Tabela 39.**  
Wynik wyszukiwania aktualizacyjnego<sup>a</sup> badań dla POLA w bazie Embase

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik pierwszego przeszukania aktualizacyjnego	Wynik drugiego przeszukania aktualizacyjnego
#1	"Polivy" OR "polatuzumab" OR "polatuzumab vedotin" OR "ACD79B VCMMAE" OR "DCDS4501A" OR "fcu 2711" OR "fcu2711" OR "ro5541077 000" OR "ro 5541077-000" OR "ro5541077 000" OR "ro5541077-000"	1133	1147

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik pierwszego przeszukania aktualizacyjnego	Wynik drugiego przeszukania aktualizacyjnego
#2	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparated OR comparatively OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "crosssectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	27 083 900	27 164 131
#3	#1 AND #2	918	930
#4	[conference abstracts OR embase]/lim	28 323 185	28 384 619
#5	#3 AND #4	656	663
#6	#3 AND #4 AND [15-03-2020]/sd	402	x
#7	#3 AND #4 AND [28-09-2023]/sd	x	9
<b>Data pierwszego przeszukania aktualizacyjnego: 29 września 2023 roku</b> <b>Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</b>			

a) Wyniki oryginalnego przeszukania zawarto w Analizie Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Polivy<sup>2</sup> opublikowanego na BIP AOTMIT w 2020 roku [5].

**Tabela 40.**  
**Wynik wyszukiwania aktualizacyjnego<sup>a</sup> badań dla POLA w bazie Cochrane**

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik pierwszego przeszukania aktualizacyjnego	Wynik drugiego przeszukania aktualizacyjnego
#1	Polivy OR "polatuzumab" OR "polatuzumab vedotin" OR "ACD79B VCMMAE" OR "DCDS4501A" OR "fcu 2711" OR "fcu2711" OR "ro 5541077 000" OR "ro 5541077-000" OR "ro5541077 000" OR "ro5541077-000"	140	141
#2	"Polivy" OR "polatuzumab" OR "polatuzumab vedotin" OR "ACD79B VCMMAE" OR "DCDS4501A" OR "fcu 2711" OR "fcu2711" OR "ro 5541077 000" OR "ro 5541077-000" OR "ro5541077 000" OR "ro5541077-000" with Cochrane Library Publication date from Mar 2020 to present	68	x
#3	"Polivy" OR "polatuzumab" OR "polatuzumab vedotin" OR "ACD79B VCMMAE" OR "DCDS4501A" OR "fcu 2711" OR "fcu2711" OR "ro 5541077 000" OR "ro 5541077-000" OR "ro5541077 000" OR "ro5541077-000" with Cochrane Library Publication date from Sep 2020 to present	x	1
<b>Data przeszukania aktualizacyjnego: 29 września 2023 roku</b> <b>Data drugiego przeszukania aktualizacyjnego: 23 października 2023 roku</b>			

a) Wyniki oryginalnego przeszukania zawarto w Analizie Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Polivy<sup>2</sup> opublikowanego na BIP AOTMIT w 2020 roku [5].

## A.3.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 41.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla POLA

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)		Data przeszukania/ aktualizacji przeszukania	
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania		
<b>Towarzystwa naukowe</b>					
ASCO – American Society of Clinical Oncology <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	Polatuzumab Polivy	99 (0) 1 (0)	100 (0) 1 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	
ESMO – The European Society for Medical Oncology <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Polatuzumab Polivy	0 (0) 3 (0)	0 (0) 3 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	Polatuzumab Polivy	4 (0) 4 (0)	4 (0) 4 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	
PUO – Polska Unia Onkologii <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a>	Polatuzumab Polivy	0	0	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	
PLRG – Polska Grupa Badawcza Chłoniaków <a href="http://www.plrg.pl/">http://www.plrg.pl/</a>	Polatuzumab Polivy	0	0	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów <a href="http://pthit.pl">http://pthit.pl</a>	Polatuzumab Polivy	0	0	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	
ASH – The American Society of Hematology	<a href="https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplay=Meeting+Report">https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplay=Meeting+Report</a>	Polatuzumab Polivy	90 (2) 13 (1)	90 (0) 13 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
	<a href="https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting">https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting</a>	Polatuzumab Polivy	8 (0) 3 (0)	8 (0) 3 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
AACR – American Association for Cancer Research <a href="https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2023/">https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2023/</a>	Polatuzumab Polivy	8 (0) 4 (0)	8 (0) 4 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka <a href="http://www.eortc.org/">http://www.eortc.org/</a>	Polatuzumab Polivy	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	
EHA – The European Hematology <a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a>	Polatuzumab Polivy	31 (0) 0 (0)	31 (0) 0 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.	



Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)		Data przeszukania/ aktualizacji przeszukania	
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania		
Asociation	<a href="https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&amp;browsby=9&amp;sortby=1&amp;trend=4016#!*menu=16*browsby=9*sortby=1*trend=4016">https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&amp;browsby=9&amp;sortby=1&amp;trend=4016#!*menu=16*browsby=9*sortby=1*trend=4016</a>	Polatuzumab Polivy	8 (0) 0 (0)	9 (0) 0 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/journal/126886146?tabActivePane=undefined">https://onlinelibrary.wiley.com/journal/126886146?tabActivePane=undefined</a>	Polatuzumab Polivy	11 (0) 0 (0)	11 (0) 0 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
BSH – British Society of Hematology	<a href="https://b-s-h.org.uk/search?term=">https://b-s-h.org.uk/search?term=</a>	Polatuzumab Polivy	1 (1) 0 (0)	1 (1) 0 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
ASTCT & CIBMTR - American Society for Transplantation and Cellular Therapy & Center for International Blood and Marrow Transplant Tandem Meeting 2023	<a href="https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi">https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi</a>	Polatuzumab Polivy	0 0	0 0	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
International Conference on Malignant Lymphoma	<a href="https://www.icml.ch/icml/home.html">https://www.icml.ch/icml/home.html</a>	Polatuzumab Polivy	Przeszukanie ręczne (0)	Przeszukanie ręczne (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>					
NICE	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Polatuzumab Polivy	2 (1) 0 (0)	2 (0) 0 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
FDA	<a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Polatuzumab Polivy	38 (1) 32 (0)	38 (1) 32 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
EMA	<a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Polatuzumab Polivy	133 (0) 123 (0)	133 (0) 123 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
CADTH	<a href="https://www.cadth.ca">https://www.cadth.ca</a>	Polatuzumab Polivy	5 (0) 5 (0)	5 (0) 5 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
clinicaltrials.gov	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	Polatuzumab Polivy	59 (1) 20 (0)	59 (1) 20 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
Rejestr badań EMA	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Polatuzumab Polivy	17 (1) 9 (0)	17 (1) 9 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków</b>					
Roche	<a href="https://forpatients.roche.com/en/search.html?limit=10&amp;offset=0">https://forpatients.roche.com/en/search.html?limit=10&amp;offset=0</a>	Polatuzumab Polivy	16 (0) 0 (0)	16 (0) 0 (0)	3.10.2023 r./23.10.2023 r.

### A.3.3. Badania wykluczone z analizy

**Tabela 42.**  
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia — przeszukanie dla POLA + BR

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Avivi I 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne, porównanie pośrednie POLA+BR vs CAR-T (brak zdefiniowanego rodzaju CAR-T)	Polatuzumab vedotin vs. Car-t cell for patients with relapsed/ refractory diffuse large b cell lymphoma - A propensity score matched analysis	Avivi I; Perry C; Segman Y; Amit O; Bar-On Y; Biar O; Lutwak E; Gold R; Ribakovsky E; Avigdor A; et al.	Hemisphere. 2021;5:85-86
2.	Betts 2020	METODYKA	Analiza kosztów	US cost-effectiveness of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma.	Betts, Keith A; Thuresson, Per-Olof; Felizzi, Federico; Du, Ella X; Dieye, Ibou; Li, Jia; Schulz, Mathias; Masaquel, Anthony S	J Comp Eff Res. 2020 Oct;9(14):1003-1015. doi: 10.2217/ce-2020-0057. Epub 2020 Oct 8.
3.	Cordoba 2022	METODYKA	Porównanie pośrednie TAF+LEN vs POLA + BR	Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison.	Cordoba, Raul; Prawitz, Thibaud; Westley, Tracy; Sharma, Anuj; Ambarkhane, Sumeet; Kapetanakis, Venediktos; Sabatelli, Lorenzo	Adv Ther. 2022 Jun;39(6):2668-2687. doi: 10.1007/s12325-022-02094-5. Epub 2022 Apr 11.
4.	Dyakov 2022	INNE	Język publikacji: język rosyjski	Comparative clinical and economic assessment of polatuzumab vedotin therapy in combination with bendamustine and rituximab for adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma	Dyakov, I.N.; Bushkova, K.K.; Dyakov, I.N.	Oncogematologiya. 2022;17:160-170

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
5.	Felizzi 2023	METODYKA	Model przeżycia pacjentów stosujących POLA+BR oparty na danych z badania GO29365	Approximation of Long-Term Survival with Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results Based on The GO29365 Trial	Felizzi, F.; Launonen, A.; Thuresson, P.-O.	PharmacoEconomics - Open. 2023;7:37-46
6.	Felizzi 2023	INNE	Errata do publikacji, która nie została włączona do analizy klinicznej	Correction to: Approximation of Long-Term Survival with Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results Based on The GO29365 Trial.	Felizzi, F; Launonen, Aino; Thuresson, P-O	Pharmacoecon Open. 2023 Jan;7(1):47-48. doi: 10.1007/s41669-022-00366-y.
7.	Felizzi F 2022	INNE	Errata do publikacji, która nie została włączona do analizy klinicznej	Correction to: approximation of Long-Term Survival with Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: results Based on The GO29365 Trial (PharmacoEconomics - Open, (2022), 10.1007/s41669-022-00339-1)	Felizzi F; Launonen A; Thuresson P-O	PharmacoEconomics - open. 2022;:
8.	Kurte 2023	METODYKA	Analiza kosztów	Cost-effectiveness analysis of transplant-ineligible relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma treatment options – Experience of the efficiency frontier approach	Kurte, M.S.; Siefen, A.-C.; Jakobs, F.; von Tresckow, B.; Reinhardt, H.C.; Kron, F.	European Journal of Haematology. 2023;:
9.	Landsburg 2022	METODYKA	Badanie obserwacyjne	Time-to-response for patients with relapsed/refractory diffuse large B cell and high grade B cell lymphoma treated with polatuzumab-based therapy	Landsburg, D.J.; Nasta, S.D.; Gerson, J.N.; Svoboda, J.; Chong, E.A.; Schuster, S.J.; Barta, S.K.; Robinson, K.W.; Hughes, M.E.	Leukemia and Lymphoma. 2022;63:243-246

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
10.	Lu 2020	METODYKA	Opracowanie wtórne	Exposure-safety and exposure-efficacy analyses of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.	Lu, Tong; Gibiansky, Leonid; Li, Xiaobin; Li, Chunze; Shi, Rong; Agarwal, Priya; Hirata, Jamie; Miles, Dale; Chanu, Pascal; Girish, Sandhya; Jin, Jin Yan; Lu, Dan	Leuk Lymphoma. 2020 Dec;61(12):2905-2914. doi: 10.1080/10428194.2020.1795154. Epub 2020 Jul 24.
11.	Shinmura 2023	INNE	List do edytora przedstawiający opis przypadku	Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab (Pola-BR) was effective for neurolymphomatosis in a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma	Shinmura, K.; Okubo, S.; Kadota, S.; Nakayama, H.; Sakurai, A.; Kurosawa, S.; Ito, C.; Aisa, Y.; Nakazato, T.	Annals of Hematology. 2023;102:223-225
12.	Terui 2021	POPULACJA	Pacjenci leczeni w 2. i kolejnej linii. Pacjenci w 2. linii stanowili 34% wszystkich pacjentów. Brak odrębnych wyników dla pacjentów leczonych w 2. linii.	A phase 2 study of polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma.	Terui, Yasuhito; Rai, Shinya; Izutsu, Koji; Yamaguchi, Motoko; Takizawa, Jun; Kuroda, Junya; Ishikawa, Takayuki; Kato, Koji; Suehiro, Youko; Fukuhara, Noriko; Ohmine, Ken; Goto, Hideki; Yamamoto, Kazuhito; Kanemura, Nobuhiro; Ueda, Yasunori; Ishizawa, Kenichi; Kumagai, Kyoya; Kawasaki, Atsuko; Saito, Tomohisa; Hashizume, Misato; Shibayama, Hirohiko	Cancer Sci. 2021 Jul;112(7):2845-2854. doi: 10.1111/cas.14937. Epub 2021 Jun 4.

# Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

## B.1. ALYCANTE

ALYCANTE	
<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL stosowanego u pacjentów z agresywnymi chłoniakami NHL, w tym DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepu ASCT</p> <p>Badanie jest w toku. W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy wyników:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•1. analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 10 mies. (zakres: [2,1–14,6]; cut-off: 17 października 2023 roku),</li> <li>•2. analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: 12 mies. (zakres: 2,1–17,9; cut-off: 19 stycznia 2023 roku)</li> </ul>	
Kryteria włączenia	
<p>1) Zdiagnozowany DLBCL, HGBL lub FL w stadium zaawansowani 3B (w badaniu mogli brać udział także pacjenci z PMBCL)                  2) Nawrót lub oporność występująca w ciągu 12 miesięcy po zastosowaniu chemoimmunoterapii w 1. linii leczenia (R-CHOP lub CHOP-like); 3) Brak kwalifikacji do przeszczepu ASCT tj. spełniony jeden z trzech warunków: wiek <math>\geq 65</math> lat, wiek <math>\geq 18</math> lat i wskaźnik indeksu chorób współtowarzyszących wynoszący <math>\geq 3</math> lub wiek <math>\geq 18</math> lat i przebyty w ramach konsolidacyjnego leczenia przeszczep ASCT; 4) Stan sprawności 0, 1 lub 2 wg ECOG</p>	
Kryteria wykluczenia	
<p>1) Przebycie <math>&gt;1</math> linii leczenia DLBCL; 2) Wcześniej stosowane leczenie ukierunkowane na antygen CD19; 3) Brak tolerancji terapii pierwszego rzutu lub suboptymalne leczenie pierwszego rzutu, w tym R-CHOP w zmniejszonej dawce („R-miniCHOP”), oraz przedwczesne przerwanie leczenia pierwszego rzutu z powodu toksyczności; 4) Pacjenci z wykrywalnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), 5) Znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zapalenia wątroby typu B (HBsAg dodatni) lub wirusa zapalenia wątroby typu C</p>	
POPULACJA	
POPULACJA	AXI-CEL
N	62 <sup>a</sup>
Pacjenci poddani leukaferizie	69
Pacjenci poddani terapii pomostowej	52
Pacjenci poddani chemioterapii kondycjonującej	bd
Pacjenci otrzymujący AXI-CEL	62
DLBCL	84%
HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6	10%
Chłoniak grudkowy z możliwą transformacją do DLBCL, bliżej nieokreślony (TFL)	2%
Chłoniak grudkowy stopnia 3B	2%
Chłoniak grudkowy stopnia 1,2 i 3A <sup>b</sup>	3%
Diagnoza choroby wg oceny badacza	bd
Wiek w latach: mediana (zakres)	70 (49–81)
Wiek $\geq 65$ lat (%)	89%
Płeć żeńska (%)	24%

ALYCANTE		
Rasa lub grupa etniczna (%)		bd
Stan sprawności wg ECOG (%):	0–1	98%
	2	2%
Stadium choroby wg Ann Arbor (%)	I lub II	26%
	III lub IV	74%
Wynik wg Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPI) skorygowanego względem wieku w 2. linii leczenia	0-1	11%
	≥2	89%
Rearanżacja MYC + BCL2, BCL6 lub obie rearanżacje		10% <sup>c</sup>
Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną (%)		55%
Nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy od zakończenia 1. linii leczenia (%)		45%
Wcześniejszy przeszczep ASCT (%)		3%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia		AXI-CEL
Dawkowanie		AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 2 x 10 <sup>9</sup> limfocytów CAR T anty-CD19/kg m.c. po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej cyklofosfamid w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> dzień i fludarabinę w dawce 30 mg/mm <sup>2</sup> 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 i schematu R-GEMOX
Okres obserwacji w badaniu: mediana [zakres]		12 mies. [2,1–17,9]
Uwagi		Badanie jest w toku. Planowany okres follow-up to 3 lata/pacjenta w celu określenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IID
I-rzędowy punkt końcowy		Całkowita odpowiedź metaboliczna <sup>d</sup> na leczenie w 3 miesiącu od infuzji AXI-CEL w ocenie badacza
Metoda analizy wyników		Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT wszyscy pacjenci, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL
Utrata z badania, n/N (%)		Przedstawiono informację o 7 pacjentach, którzy zostali poddani leukaferazie, ale nie otrzymali infuzji AXI-CEL z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgonu (1 pacjent),</li> <li>• całkowitej remisji przed podaniem AXI-CEL (1 pacjent),</li> <li>• niepotwierdzonego nawrotu przed podaniem AXI-CEL (1 pacjent),</li> <li>• progresji choroby (1 pacjent)</li> <li>• wycofania zgody na udział w badaniu (1 pacjent),</li> <li>• otrzymania terapii 2.linii (1 pacjent),</li> <li>• AE (1 pacjent)</li> </ul>



<b>ALYCANTE</b>	
	W 3 mies. od infuzji przy życiu pozostawało 57 pacjentów (3 pacjentów zmarło z powodu AE, 2 z powodu chłoniaka), w momencie cut-off przy życiu pozostawało 50 pacjentów (3 pacjentów zmarło z powodu AE, 3 pacjentów zmarło z powodu chłoniaka, 1 pacjent zmarł z nieznanych przyczyn)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita odpowiedź metaboliczna na leczenie w 3 miesiącu od infuzji AXI-CEL w ocenie niezależnej komisji,</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w ocenie badacza i niezależnej komisji<sup>e</sup></li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana radiologicznie (w tym odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena odpowiedzi na leczenie – kryteria Lugano,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii – kryteria NCI CTCAE w wersji 5.0.</li> </ul>
<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Belgia, Francja)
<b>Sponsor badania</b>	The Lymphoma Academic Research Organisation

- a) Przedstawiono dostępną charakterystykę 62 pacjentów, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL.  
b) W badaniu wziął także udział jeden pacjent z FL stopnia 1 lub 2. (pacjent włączony niezgodnie z protokołem).  
c) Pacjenci z HGBL.  
d) Ocenę metaboliczną w odróżnieniu od odpowiedzi radiologicznej bada się z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET CT; ang. Positron emission tomography computed tomography), która po wcześniejszym wprowadzeniu do organizmu pacjenta radioizotopu w postaci fluorodeoksyglukozy (FDG) umożliwia wykrycie aktywności metabolicznej komórek nowotworowych [1].  
e) EFS definiowane jako jakiegokolwiek zdarzenie występujące od momentu leukaferazy uniemożliwiającej infuzję AXI-CEL lub w przypadku pacjentów, którzy otrzymali infuzję AXI-CEL, zgon, progresja choroby lub rozpoczęcie kolejnej terapii po progresji choroby.

**Tabela 43.**  
**Ocena wiarygodności badania ALYCANTE z zastosowaniem skali NICE**

Pytanie	ALYCANTE
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
<b>SUMA</b>	<b>7/8</b>

## B.2. L-MIND

L-MIND			
<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TAF + LEN stosowanego u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepu ASCT.</p> <p>Badanie jest zakończone. Badanie jest w toku. W ramach badania przeprowadzono do 5 analiz wyników:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 13,2 mies. (IQR: 3–20,4]; cut-off: 30 listopada 2018 roku),</li> <li>analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: 17,3 mies. cut-off: bd)</li> <li>analiza (IA3): mediana okresu obserwacji wynosiła: 22,7 mies. cut-off: bd)</li> <li>analiza (IA4): mediana okresu obserwacji wynosiła: ≥35 mies (zakres: bd; cut-off: 30 października 2020 roku</li> <li>analiza (IA5): mediana okresu obserwacji wynosiła: ≥65 mies (zakres: bd; cut-off: 14 listopada 2022 roku</li> </ol>			
Kryteria włączenia			
<p>1) Wiek ≥18 lat; 2) Histologicznie potwierdzony DLBCL bliżej nieokreślony; chłoniak grudkowy stopnia 3b; DLBCL, który powstał w wyniku transformacji z chłoniak grudkowego, białaczki limfocytowej, chłoniaka strefy brzeżnej, DLBC z licznymi komórkami T i/lub histiocytami, pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego, DLBCL wirus Epstein Barr pozytywny; 3) Choroba oporna lub nawrotowa; 4) Co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze linie leczenia</p>			
Kryteria wykluczenia			
<p>1) Rozpoznanie innego chłoniaka, w tym PMBL, chłoniak Burkitta; 2) Pierwotnie oporny DLBCL; 3) Chłoniaki <i>double hit</i> lub <i>triple hit</i> – chłoniaki, w których pojawiają się rearanżacje aktywujące dwa lub trzy onkogeny rozpoznane metodą FISH (<i>MYC</i> z <i>BCL2</i> i/lub <i>BCL6</i>); 3) Brak zaprzestania terapii anty-CD20, chemioterapii, radioterapii, innego badanego leczenia przeciwnowotworowego oraz innej terapii w leczeniu chłoniaka w ciągu 14 dni od rozpoczęcia udziału w badaniu; 4) Przebyty w ciągu 14 dni od rozpoczęcia badania poważny zabieg chirurgiczny; 5) Stosowanie w ciągu 14 dni od rozpoczęcia badania żywych szczepionek</p>			
POPULACJA			
POPULACJA	TAF + LEN		
		Wszyscy włączeni pacjenci	Pacjenci po 1 linii leczenia <sup>b</sup>
Diagnoza choroby (ocena centralna)	<b>N</b>	81	40
	<b>DLBCL</b>	67%	bd
	<b>DLBC z licznymi komórkami T i/lub histiocytami</b>	3%	bd
	<b>DLBCL wirus Epstein Barr pozytywny</b>	3%	bd
	<b>Chłoniak złożony (z komponentą DLBCL)</b>	11%	bd
	<b>HGBL z rearanżacją MYC z BCL2 i/lub BCL6</b>	2%	bd
	<b>Chłoniak grudkowy stopnia 2 i 3A</b>	1%	bd
	<b>Chłoniak grudkowy stopnia 2 i 3A</b>	3%	bd
	<b>Chłoniak z komórek płaszcza</b>	1%	bd
	<b>Chłoniak strefy brzeżnej</b>	6%	bd
	<b>Nieznana</b>	3%	bd
	<b>Brak oceny</b>	1%	bd
	<b>Wiek w latach: mediana (zakres)</b>	72 (62–76)	72 (53–86)
<b>Płeć żeńska (%)</b>	46%	48%	
<b>Rasa lub grupa etniczna (%)</b>	<b>Biała</b>	89%	bd
	<b>Azjatycka</b>	2%	bd

L-MIND			
	Inne	1%	bd
	Nieznana	7%	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	36%	bd
	1	56%	bd
	2	9%	bd
Wynik wg Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPI)	0–2	49%	63%
	3–5	51%	37%
Rearanżacja MYC + BCL2, BCL6 lub obie rearanżacje		0	0
Liczba wcześniejszych linii leczenia: mediana (zakres)		2 (1–4)	1
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	50%	100%
	2	43%	nd
	3	6%	nd
	4	1%	nd
Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną (%)		19%	15%
Nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy od zakończenia 1. linii leczenia (%)		25%	50%
Wcześniejszy przeszczep ASCT (%)		11%	5%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia		TAF + LEN→TAF	
Dawkowanie		<p>TAF: 12 mg/kg dożylnie przez ok. 2 godz.; w cyklu 1–3 podawany tygodniowo w 1., 8 i 15. i 22. dniu. Dodatkowe podanie w 4. dniu 1. cyklu. Od 4. cyklu TAF podawany co 14 dni w 1. i 15. dniu każdego cyklu</p> <p>LEN: doustnie w początkowej dawce 25 mg dziennie w dniach 1–21, w każdym z 28-dniowych cykli leczenia. W przypadku występowania zdarzeń niepożądanych możliwe stopniowe zmniejszanie dawki (o 5 mg dziennie w każdym kroku, tylko raz na cykl, bez ponownej eskalacji)</p>	
Okres leczenia		Do 12 cykli (28 dni) następnie monoterapia TAF u pacjentów, u których wystąpiła co najmniej stabilizacja choroby (leczenie do progresji choroby)	
Okres obserwacji w badaniu: mediana [zakres]		<p>13,2 mies. (IQR: 3–20,4 17,3 mies. (bd) 22,7 mies. (bd) ≥35 mies</p> <p>≥60 mies. (mediana okresu obserwacji, dla której dostępne były wyniki dla pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia)</p>	
Uwagi		Leki do przedwstępnego leczenia (jako profilaktyka reakcji związanych z infuzją TAF) obejmowały leki przeciwgorączkowe, histaminę (H1 i blokery receptora H2, glikokortykosteroidy, i meperydynę.	
METODYKA			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)		II D	
I-rzędowy punkt końcowy		Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) zdefiniowane jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie i częściową odpowiedzią na leczenie ocena niezależnej komisji	
Metoda analizy wyników		Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co	

<b>L-MIND</b>	
najmniej jedną dawkę TAF i LEN)	
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia – TAF + LEN: 1/81 (1%)                      Zaprzestanie leczenia TAF + LEN: 45/80 (56%); przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE – 8/80 (10%);</li> <li>• zgon – 2/80 (3%);</li> <li>• rezygnacja pacjenta – 2/80 (3%);</li> <li>• progresja choroby – 32/80 (40%),</li> <li>inne – 1/80 (2%)</li> </ul>
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskaźnik kontroli choroby (odsetek pacjentów z całkowitą, częściową odpowiedzią na leczenie lub ze stabilizacją choroby),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie – kryteria Lugano</li> <li>• bezpieczeństwo terapii – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0.</li> </ul>
<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Belgia, Czechy, Francja, Hiszpania, Niemcy, Stany Zjednoczone, Polska, Węgry, Wielka Brytania, Włochy,
<b>Sponsor badania</b>	MorphoSys.

- a) Choroba oporna na leczenie jest zdefiniowana jako progresja choroby w trakcie leczenia 1. linii wg kryteriów IWG i/lub występowanie odpowiedzi mniejszej niż PR na leczenie pierwszego rzutu lub nawrót/progresja choroby w ciągu <6 miesięcy od zakończenia terapii 1. linii  
 b) Dane pochodzą z publikacji Duell 2023.  
 c) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego tafasytamabu.  
 d) Określone w raporcie EMA jako DLBCL (double hit) lub DLBCL (triplr hit)

**Tabela 44.**  
**Ocena wiarygodności badania L-MIND z zastosowaniem skali NICE**

Pytanie	L-MIND
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
<b>SUMA</b>	<b>7/8</b>

## B.3. GO29365

### GO29365

Wieloośrodkowe, otwarte, badanie kliniczne Ib/II fazy przeprowadzone w populacji pacjentów z opornym i nawrotowym DLBCL i chłoniakiem grudkowym, które składało się z:

- wstępnej fazy Ib (*run-in*) w której oceniano bezpieczeństwo u 6 chorych stosujących POLA+BR i 6 chorych stosujących POLA + bendamustyna + obinutuzumab;
- fazy II podtrzymania dawki obejmującej kohortę 20 chorych leczonych POLA + bendamustyna + obinutuzumab,
- randomizowanej fazy II, obejmujące 80 chorych w ramach której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo schematu POLA + BR (ramię C) ze schematem BR (ramię D) w leczeniu DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT,
- dodatkowej fazy II w ramach której u 106 chorych oceniano nową formułację polatuzumabu (postać liofilizowaną przed wprowadzeniem do obrotu) + BR (ramię G oraz H) – obie kohorty zostały dodane do badania zgodnie z zaleceniem komitetu Komiueit ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP; ang. *the Committee for Medicinal Products for Human Use*)

Badanie po zakończonej rekrutacji pacjentów. Poniżej przedstawiono charakterystykę odnoszącą się do randomizowanej fazy II)

Poza fazą randomizowaną w ramach badania dostępna była także faza przedłużenia, do której włączono 106 pacjentów leczonych POLA + BR

Dostępne mediany obserwacji:

IA1: 22,3 mies. (cutoff: 30 kwietnia 2018 roku)

IA2: 30 mies. (cutoff: 15 marca 2019 roku)

IA3: 42,9 mies. (cutoff: 2 stycznia 2020 roku).

Dostępna także analiza dla 106 pacjentów z przedłużenia badania (mediana okresu obserwacji 15,2 mies.)

#### Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Potwierdzony histologicznie DLBCL; 3) Stan sprawności wg ECOG 0,1 lub 2; 4) Stosowanie co najmniej jednej poprzedniej linii leczenia oraz nawrót lub oporność; 5) neuropatia obwodowa w stopniu  $\leq 1$ ; 6) Niekwalifikowanie się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wg opinii lekarza lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych; 7) Zgodnie z protokołem badania m.in. w przypadku chorych stosujących uprzednio bendamustynę, czas trwania odpowiedzi na leczenie wynoszący  $>1$  rok (u chorych, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniej stosowanym schemacie leczenia); 8) Oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 24 tygodnie; 9) Prawidłowe parametry hematologiczne (hemoglobina  $\geq 9$  g/dl, całkowita liczba neutrofilii  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi  $\geq 75 \times 10^9/l$ ), z wykluczeniem przypadków, gdy nieprawidłowości w powyższych parametrach spowodowane są chorobą podstawową, taką jak rozległe zajęcie szpiku kostnego lub hipersplenizm wtórny do zajęcia śledziony przez chłoniaka w ocenie badacza; 9) Stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej;

#### Kryteria wykluczenia

1) Występujące w przeszłości reakcje alergiczne/anafilaktyczne na humanizowane/mysie przeciwciała monoklonalne; 2) Stwierdzone przeciwwskazania do stosowania bendamustyny, rytuksymabu lub obinutuzumabu; 3) Nadwrażliwość na mannitol; 4) Zastosowanie w przeszłości dowolnych przeciwciał monoklonalnych, radioimmunokoniugatów lub koniugatów lek-przeciwciała przez 5 okresów półtrwania lub przez 4 tygodnie, w zależności od tego, który czas był dłuższy, przed cyklem 1. w dniu 1. 5) Stosowanie radioterapii, chemioterapii, immunoterapii, terapii immunosupresyjnej lub stosowanie dowolnego badanego leku w celu terapii raka w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem cyklu 1.; 6) Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej  $>30$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej w celach innych niż kontrola objawów chłoniaka; 7) Zdiagnozowane w przeszłości inne nowotwory złośliwe lub obecnie istotne, niekontrolowane współistniejące choroby, które mogą mieć wpływ na wyniki badania; 8) Aktywne zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze, grzybiczo-bakteryjne, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażeń grzybiczych macierzy paznokcia) stwierdzone podczas rekrutacji do badania lub dowolny inny poważny epizod lub zakażenie wymagające leczenia dożylnymi antybiotykami lub wymagające hospitalizacji) w czasie 4 tygodni przed cyklem 1. w dniu 1.; 9) Podejrzanie lub obecność utajonej gruźlicy; 10) Pozytywny wynik na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C; 11) Stwierdzone w przeszłości zakażenie wirusem HIV; 12) Szczepienie żywą szczepionką w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; 13) Przeprowadzona niedawno poważna operacja (w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem cyklu 1. w dniu 1.) inna niż z powodu postawionej diagnozy; 14) Inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub wyniki badań laboratoryjnych dających uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który stanowi przeciwwskazanie do zastosowania badanego leku lub może wpływać na interpretację wyników lub narażać chorego na wysokie ryzyko powikłań leczenia; 15) Przeszczep autologiczny w czasie 100 dni przed 1. dniem w 1. cyklu leczenia<sup>a</sup>; 16) Przeszczep allogeniczny w wywiadzie<sup>a</sup>; 17) Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego; 18) ASpAT or AIAT  $>2,5 \times$  GGN<sup>a</sup>; 19) Bilirubina całkowita  $\geq 1,5 \times$  GGN<sup>a</sup>

#### POPULACJA

POPULACJA	POLA + BR	BR	
Liczebność grup (pacjenci zrandomizowani)	40	40	
Diagnoza choroby WHO 2016	DLBCL, NOS	95%	100%
	Chłoniak grudkowy	3%	0%
	Chłoniak Burkitta	3%	0%



GO29365			
Wiek w latach: mediana (zakres)	67 (33–86)	71 (30–84)	
Wiek ≥65 lat (%)	58%	65%	
Płeć żeńska (%)	30%	37%	
Rasa lub grupa etniczna (%)	Biała	65%	78%
	Azjatycka	15%	10%
	Czarna	8%	0%
	Nieznana	bd	bd
Hiszpańska lub latynoamerykańska grupa etniczna (%)	TAK	0%	0%
	NIE	100%	100%
	Nie raportowano	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	30%	43%
	1	53%	35%
	2	15%	20%
	Nieznany	3%	3%
Stadium choroby (%)	I lub II	bd	bd
	III lub IV	85%	90%
Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPI)	0	0%	0%
	1	23%	8%
	2	23%	20%
	3	33%	30%
	4	20%	30%
	5	3%	13%
Czynniki prognostyczne wg oceny centralnego laboratorium (%)	HGBL <i>double hit</i> lub <i>triple hit</i>	bd	bd
	Chłoniak z podwójną ekspresją	bd	bd
	Rearanżacja MYC	bd	bd
	Nie dotyczy	bd	bd
	Brak danych	bd	bd
Pozytywny status CD19 oceniony na podstawie testu immunohistochemicznego (%)	bd	bd	
Poprzednie linie leczenia; mediana (zakres)	2 (1–7)	2 (1–5)	
Poprzednie linie leczenia (%)	1	28%	30%
	2	28%	23%
	≥3	45%	48%
Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną (%)	bd	bd	
Oporność na wcześniejszą linię leczenia (%)	75%	85%	
Nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy od zakończenia 1. linii leczenia (podgrupa pacjentów leczona w 2. linii)	46%		



GO29365		
<b>Nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy od zakończenia poprzedniej linii leczenia</b>	80%	83%
<b>Powierzchnia guza ≥7,5 cm<sup>3</sup> (%)</b>	25%	38%
INTERWENCJA		
<b>Schemat leczenia</b>	POLA + BR	BR
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatuzumab podawany dożylnie w dawce 1,8 mg/kg w 2. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu kolejnych cykli,</li> <li>• Bendamustyna podawana dożylnie w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> w 2. i 3. dniu cyklu 1., a następnie w 1. i 2. dniu kolejnych cykli,</li> <li>• Rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu każdego cyklu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustyna podawana dożylnie w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> w 2. i 3. dniu cyklu 1., a następnie w 1. i 2. dniu kolejnych cykli,</li> <li>• Rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu każdego cyklu</li> </ul>
<b>Okres leczenia</b>	Do 6 cykli (czas trwania cyklu: 21 dni)	Do 6 cykli (czas trwania cyklu: 21 dni)
<b>Okres obserwacji</b>	42,9 mies.	
<b>Cross-over</b>	Brak	
<b>Uwagi</b>	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Tup i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	II A	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak danych	
<b>I-rzędowy punkt końcowy</b>	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie ocenioną przez niezależny komitet oceniający (IRC)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków, stratyfikacja względem czasu trwania odpowiedzi na ostatnią uprzednio zastosowaną terapię (≤12 mies. vs >12 mies.) oraz obciążenia choroby (wysokie vs niskie), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego;	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe	
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia, badanie było otwarte	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: wszyscy pacjenci poddani randomizacji (ITT) Bezpieczeństwo: Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT)	
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Dane obejmujące medianę okresu obserwacji wynoszącą 22,3 miesiąca	

<b>GO29365</b>		
<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/40 (3%) – progresja choroby Zaprzestanie leczenia ogółem: 29/39 (74%) Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 23/39 (59%) z powodu zgonu (w tym 9 (23%) pacjentów zmarło z powodu AE, 14 (36%) z powodu progresji choroby,</li> <li>• 5/39 (13%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta,</li> <li>• 1/39 (3%) z innych powodów</li> </ul>	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/40 (3%) – progresja choroby Zaprzestanie leczenia ogółem: 36/39 (92%) Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28/39 (72%) z powodu zgonu (w tym 11 (28%) pacjentów zmarło z powodu AE, 17 (44%) zmarło z powodu progresji choroby)</li> <li>• 5/39 (13%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta,</li> <li>• 2/39 (5%) z powodu progresji choroby,</li> <li>• 1/39 (3%) z powodu decyzji lekarza</li> </ul>	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	<b>Prawidłowe</b>	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR w ocenie badacza,</li> <li>• najlepsza odpowiedź na leczenie w ocenie badacza,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie IRC i badacza,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie IRC i badacza,</li> <li>• przeżycie całkowite</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR – ocena IRC przeprowadzona 6–8 dni po 6 cyklu leczenia lub po ostatniej dawce leczenia, kryteria Lugano</li> </ul>	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Francja, Hiszpania, Kanada, Niemcy, Stany Zjednoczone, Węgry)	
<b>Sponsor badania</b>	F Hoffmann-La Roche	

a) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego POLA + BR.

**Tabela 45.**  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GO29365 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	GO29365
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	POLA + BR
Komparator:	BR
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1º punkt końcowy: całkowita odpowiedź na leczenie – ocena niezależnego komitetu (IRC)
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.	OR [95%CI] = 3,14 [1,12; 8,82]
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
<b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<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)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków, stratyfikacja względem czasu trwania odpowiedzi na ostatnią uprzednio zastosowaną terapię (≤12 mies. vs >12 mies.) oraz obciążenia	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	choroby (wysokie vs niskie), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego;	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
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
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
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
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Całkowita odpowiedź na leczenie ocenianan przez niezależny komitet	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 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
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
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
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

## Aneks C. Pozostałe wyniki badania ALYCANTE

### C.1. Ekspozycja na leczenie

W badaniu ALYCANTE nie przedstawiono danych dotyczących ekspozycji na leczenie.

### C.2. Kolejne linie leczenia

W badaniu ALYCANTE nie przedstawiono danych dotyczących kolejnych linii leczenia.

### C.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Tabela 46.  
Czas do wystąpienia i czas trwania CRS oraz ICANS u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT leczonych w 2. linii AXI CEL w ramach badania ALYCANTE

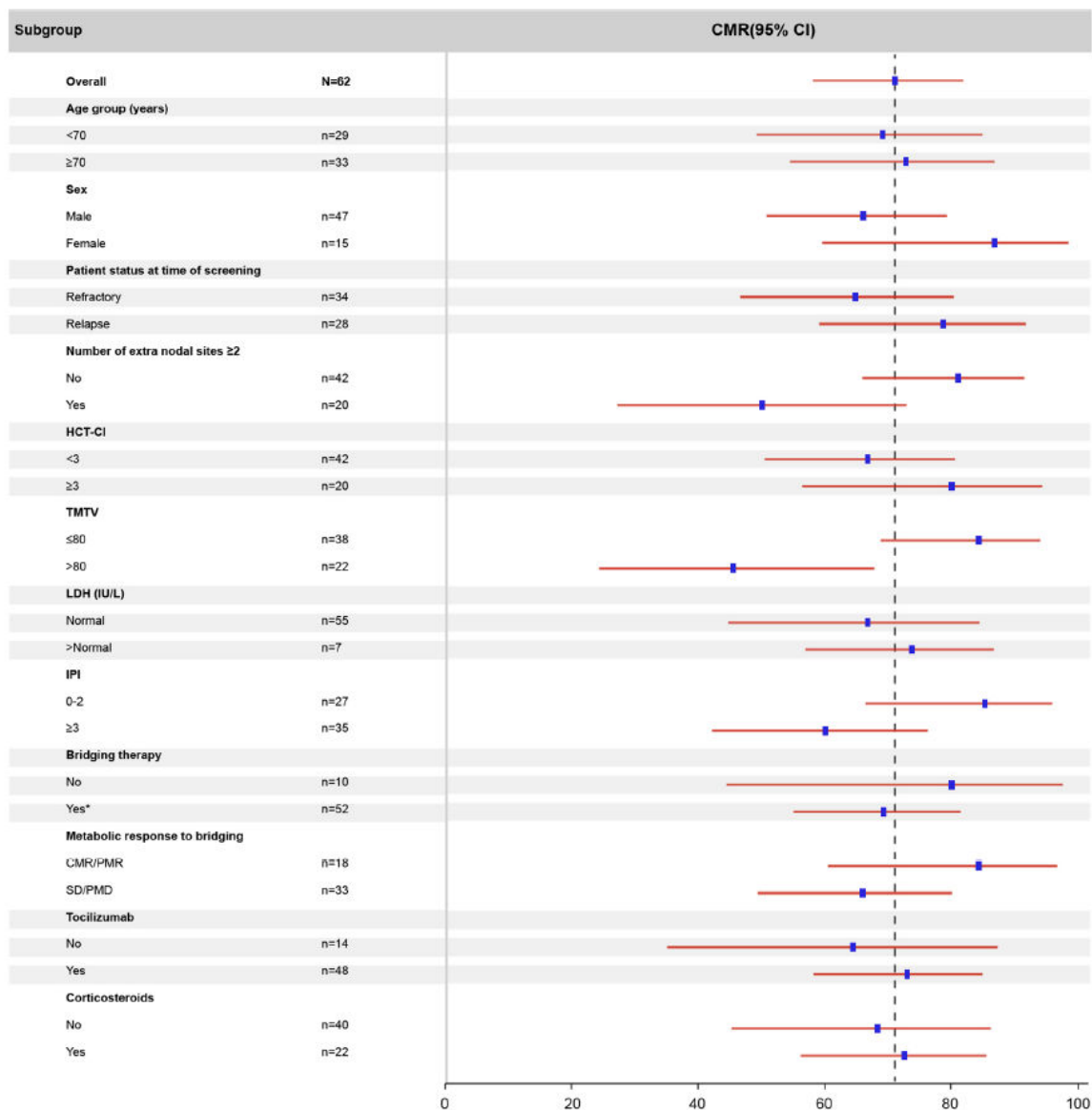
Punkt końcowy	N	Mediana [Q1; Q3]
Czas do wystąpienia CRS	58	1,5 dnia [1; 3]
Czas trwania CRS	58	5 dni [4; 9]
Czas do wystąpienia ICANS	32	6 dni [5; 8]
Czas trwania ICANS	32	5 dni [3; 8]



## C.1. Analizy w podgrupach

Wykres 5.

Analiza w podgrupach dla całkowitej odpowiedzi metabolicznej w 3 miesiącu od infuzji AXI CEL u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT leczonych w 2. linii w ramach badania ALYCANTE



## Aneks D. Wyniki badania GO29365 dla POLA dodanego do schematu BR

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności schematu POLA + BR w 2. linii leczenia DLBCL ocenianego w ramach badania randomizowanego GO29365. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie przedstawiono wyników dla grupy kontrolnej tj. schematu BR. Uwzględniono natomiast wyniki dla 11 pacjentów leczonych w 2. linii POLA + BR w ramach fazy randomizowanej jak również skumulowanej liczby 50 pacjentów leczonych w 2. linii schematem POLA + BR w ramach fazy *run-in* (1 pacjent), fazy randomizowanej (11 pacjentów) oraz przedłużenia badania GO29365, w którym uczestniczyło 37 pacjentów leczonych w 2. linii DLBCL.

- Przedstawiona w badaniu GO29365 mediana OS dla pacjentów otrzymujących POLA + BR w 2 linii leczenia DLBCL dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,3 mies. nie została osiągnięta.
- W badaniu GO29365 mediana PFS dla pacjentów otrzymujących POLA + BR w 2 linii leczenia DLBCL dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiąca wyniosła 13,6 mies.
- W badaniu GO29365 dla pacjentów otrzymujących POLA + BR w 2 linii leczenia DLBCL raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiąca odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie wyniósł 64%.
- Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich u pacjentów leczonych schematem POLA + BR w ramach badania GO29365. U 85% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o nasileniu 3–4. Najczęściej występującymi zdarzeniami o nasileniu 3–4. neutropenia (46%) i trombocytopenia (41%).<sup>4</sup>

**Opisane w tym rozdziale wyniki badania GO29365 dotyczą szerokiej populacji leczonej w 2. linii DLBCL, w ramach badania nie raportowano wyników dla populacji docelowej niniejszej analizy tj. pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością na 1. linię leczenia DLBCL.**

Tabela 47.

Przeżycie całkowite u pacjentów stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365)

Mediana okresu obserwacji	N	Mediana OS
22,3 mies.	11	NR [10,4; NE] <sup>a</sup>
48,9 mies.	50	18,4 mies. [bd; bd] <sup>b</sup>

a) Dane pochodzą z raportu EUnetHTA.

b) Dane pochodzą z publikacji Sehn 2022.

<sup>4</sup> Dane pochodzą z analizy klinicznej firmy MAHTA załączonej do wniosku o finansowanie leku Polivy opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [3]

Tabela 48.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365)

Czas od rozpoczęcia leczenia	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	11	70% [bd; bd] <sup>a</sup>

a) Dane pochodzą z raportu EMA

Tabela 49.

Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365)

Mediana okresu obserwacji	N	Mediana PFS
22,3 mies.	11	13,6 [10,5; NE] <sup>a</sup>
48,9 mies.	50	11,5 mies. [bd; bd] <sup>b</sup>

a) Dane pochodzą z raportu EUnetHTA.

b) Dane pochodzą z publikacji Sehn 2022.

Tabela 50.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365)

Czas od rozpoczęcia leczenia	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	11	60% [bd; bd] <sup>a</sup>

a) Dane pochodzą z raportu EMA

Tabela 51.

Najlepsza odpowiedź na leczenie<sup>a</sup> u pacjentów stosujących POLA + BR w 2. linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT (badanie GO29365)<sup>a</sup>

Rodzaj odpowiedzi	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	48,9 mies. <sup>b</sup>	37/50 (74%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	22,3 mies. <sup>c</sup>	7/11 (64%)
	48,9 mies.	37/50 (74%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	48,9 mies.	0/50 (0%)

a) Ocena niezależnej komisji.

b) Dane pochodzą z publikacji Sehn 2022.

c) Dane pochodzą z raportu EUnetHTA.

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

Tabela 52. Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 25 września 2023 roku) [93]

AE	AXI-CEL	TAF	LEN	BEND	POLA
Ogólna liczba AE	3806	735	168 238	10 224	2014

**Tabela 53.**  
**Zestawienie liczby działań niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na 29 września 2023 roku) [94]**

Działanie niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu				
	AXI-CEL	TAF	LEN	BEND	POLA
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2018	2015	2005	1996	2014
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	659	114	24415	3122	456
Zaburzenia serca	344	24	13460	689	69
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	12	2	180	32	2
Zaburzenia słuchu i błędnika	11	3	2884	73	10
Zaburzenia endokrynologiczne	24	5	735	25	3
Zaburzenia wzroku/oka	44	1	7641	137	13
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	305	56	51531	1605	208
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1432	472	89621	4136	755
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	62	7	2943	298	39
Zaburzenia układu immunologicznego	2879	16	5534	515	52
Infekcje i infestacje	615	133	52914	3067	420
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	130	97	30875	1424	231
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	375	110	51601	1517	218
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	199	16	14348	752	85
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	116	13	25975	401	50
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	542	320	27906	1372	232
Zaburzenia układu nerwowego	2497	43	40189	1062	177
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	x	x	79	3	x
Problemy z produktem	18	1	833	11	7
Zaburzenia psychiczne	396	11	10559	266	34
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	165	15	12813	552	68
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6	3	1456	30	4
Zaburzenia układu oddechowego	315	43	24073	1234	130
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	78	30	34406	1976	76
Okoliczności społeczne	21	x	535	24	x

Działanie niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu				
	AXI-CEL	TAF	LEN	BEND	POLA
Procedury chirurgiczne i medyczne	83	6	2265	90	15
Zaburzenia naczyniowe	348	25	19096	698	62



# Aneks F. Formularze stosowane w analizie klinicznej

## F.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	<input type="text"/>
<b>Projekt badania</b>	
<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
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	I <sup>o</sup> punkt końcowy: <input type="text"/>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> 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.	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<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)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<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
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<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)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		

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		
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
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		
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
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		
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
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		
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie 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		
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:</b>		

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

## F.2. Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej

Tabela 54.  
Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	<b>/8</b>

