



IGNORANTIA NOCET

Zynlonta[®] (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swedish Orphan Biovitrum Sp.z o.o.

Warszawa, 03.06.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 3 czerwca 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 15 grudnia 2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Koncepcja analizy; Kontrola jakości; Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Tworzenie strategii wyszukiwania; Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; Opis ograniczeń i dyskusji; Opracowanie wyników i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; Opis metodyki MAIC; Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Ocena krytyczna badań włączonych do analizy MAIC; Opis metodyki MAIC; Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Opis dodatkowego bezpieczeństwa; Opis metodyki MAIC; Ocena krytyczna badań włączonych do analizy MAIC.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Tworzenie strategii wyszukiwania; Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	21
2. Metodyka.....	22
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	25
3.3. Ocena jakości badań.....	25
3.4. Strategia wyszukiwania	25
3.4.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny.....	25
3.4.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT.....	27
3.4.3. SLR dla CAR-T	28
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	29
3.5.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny.....	29
3.5.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT.....	32
3.5.3. SLR dla CAR-T	34
3.6. Wyniki przeglądów systematycznych	35
3.6.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny.....	35
3.6.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT.....	38
3.6.3. SLR dla CAR-T	40

3.7. Charakterystyka badań włączonych do analizy	42
3.7.1. Opracowania wtórne	42
3.7.2. Badania pierwotne dla lonkastuksymabu tezyryny	43
3.7.3. Badania pierwotne dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT	53
3.7.4. Badania pierwotne dla CAR-T	58
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	62
3.8.1. Plan analizy statystycznej w badaniu <i>LOTIS-2</i>	62
3.8.2. Analiza MAIC	62
3.9. Ekstrakcja danych	69
3.9.1. <i>LOTIS-2</i>	69
3.9.2. Analiza MAIC	70
3.9.3. Zestawienie LON vs CAR-T	71
4. Ocena skuteczności lonkastuksymabu tezyryny	72
4.1. Odpowiedź na leczenie	72
4.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	74
4.1.2. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi	74
4.1.3. Zdarzenia <i>time-to-event</i> – odpowiedź na leczenie	75
4.2. Przeżycie całkowite	76
4.2.1. Czas przeżycia całkowitego	76
4.2.2. Prawdopodobieństwo utrzymania OS	77
4.3. Przeżycie wolne od progresji	78

4.3.1. Czas przeżycia wolnego od progresji	78
4.3.2. Prawdopodobieństwo utrzymania PFS.....	79
4.4. Przeżycie wolne od nawrotu.....	80
4.4.1. Czas przeżycia wolnego od nawrotu	80
4.4.2. Prawdopodobieństwo utrzymania RFS.....	81
4.4.3. Rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego (NLPN)	81
4.5. Jakość życia.....	82
4.5.1. EQ-5D-5L.....	83
4.5.2. FACT-Lym.....	86
4.6. Ocena skuteczności lonkastuksymabu tezyryny w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii CAR-T.....	92
5. Ocena bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny	97
5.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	97
5.2. TEAE związane z leczeniem	99
5.3. Ciężkie TEAE i TEAE o 5. stopniu nasilenia.....	99
5.4. TEAE	101
5.5. AESI.....	107
5.6. TEAE prowadzące do przerwania leczenia	108
6. Wyniki analizy MAIC.....	109
6.1. Dane wejściowe	110
6.2. Wyniki skuteczności	114
6.3. Wyniki bezpieczeństwa	118

7. Porównanie LON vs CAR-T	123
7.1. Skuteczność.....	123
7.2. Bezpieczeństwo	128
7.3. Skuteczność i bezpieczeństwo CAR-T w Polsce.....	133
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka	135
8.1. Zestawienie TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla LON oraz poszczególnych komparatorów	135
8.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	136
8.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	137
8.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	143
8.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	143
8.1. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	145
9. Ograniczenia	148
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	151
10.1. Skuteczność lonkastuksymabu tezyryny	151
10.2. Bezpieczeństwo lonkastuksymabu tezyryny.....	153
10.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	155
10.4. Porównanie z komparatorami.....	156
10.4.1. Skuteczność.....	157
10.4.2. Bezpieczeństwo	159
10.5. Wnioski	160

11. Dyskusja	162
12. Załączniki	169
12.1. Wyniki <i>LOTIS-2</i> – dodatkowe dane dotyczące skuteczności	169
12.1.1. Zmiana wyniku FACT-Lym względem wartości początkowej (DCO 06.04.2020)	169
12.1.2. Wyniki <i>LOTIS-2</i> – analiza skuteczności zależnie od podtypu DLBCL (DCO 06.04.2020)	170
12.1.3. Wyniki <i>LOTIS-2</i> – analiza skuteczności dla podgrup, dla pierwszorzędowego punktu końcowego ORR z badania <i>LOTIS-2</i> (DCO 01.03.2021)	171
12.2. Wyniki <i>LOTIS-2</i> – dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	173
12.2.1. TEAE u chorych z utrzymującą się CR	173
12.3. Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne	178
12.4. Strategia wyszukiwania	179
12.4.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla lonkastuksymabu tezyryny	179
12.4.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT	179
12.4.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla CAR-T	181
12.4.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych dla lonkastuksymabu tezyryny	182
12.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	183
12.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	185
12.7. Skrócony opis SLR przeprowadzonego przez Wnioskodawcę	187
12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	191

12.8.1. Badania dla lonkastuksymabu tezyryny.....	191
12.8.2. Badania dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT.....	196
12.8.3. Badania dla CAR-T	204
12.9. Skale oceny jakości badań.....	219
12.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	227
12.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	228
13. Spis tabel	230
14. Spis rysunków	235
15. Bibliografia.....	236
15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA 236	
15.1.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny.....	236
15.1.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT.....	237
15.1.3. SLR dla CAR-T	237
15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA.....	239
15.2.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny.....	239
15.2.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT.....	243
15.2.3. SLR dla CAR-T	246
15.3. Pozostałe referencje bibliograficzne.....	251

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1L	pierwsza linia
2L	druga linia
3L	trzecia linia
3L+	trzecia i kolejne linie leczenia
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABC	ang. <i>activated B-cell type</i> – podtyp chłoniaka wywodzący się z aktywowanych komórek B
ADC	ang. <i>antibody-drug conjugate</i> – koniugat przeciwciało-lek
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
Allo-HSCT	ang. <i>allogeneic stem cell transplant</i> – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST	aminotransferaza asparaginianowa
Auto-HSCT/ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczny przeszczep komórek macierzystych
Axi-cel	aktykaptagen cyloleucel
AW	analiza wrażliwości
b/d	brak danych
BOR	ang. <i>best overall response</i> – najlepsza ogólna odpowiedź
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIR	ang. <i>central independend review</i> – centralna niezależna komisja oceniająca
CIT	chemioimmunoterapia
CT	chemioterapia
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> – ośrodek badań nad usługami zdrowotnymi z siedzibą na Uniwersytecie York w Anglii

Skrót	Rozwinięcie
CRR	ang. <i>complete response rate</i> – odsetek całkowitej odpowiedzi
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
DCO	ang. <i>data cut-off</i> – data odcięcia danych
DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i pochodną platyny
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D-5L	ang. <i>The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels</i> – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący 5 wymiarów jakości życia
ES	ang. <i>extension studies</i> – przedłużenie badania
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> – Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej – kwestionariusz ogólny
FACT-Lym	specyficzna dla chłoniaka podskala kwestionariusza FACT
FACT-Lym TOI	ang. <i>FACT-Lym trial outcome index</i> – indeks wyników badania FACT, który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcjonowania
FACT-LymS	kwestionariusz FACT specyficzny dla objawów chłoniaka
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCB	ang. <i>germinal centre B-cell</i> – chłoniak zarodkowy z dużych komórek B
GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplastyne
GGN	górna granica normy
GGT	γ -glutamylotransferaza
HDC	ang. <i>high dose chemotherapy</i> – chemioterapia wysokodawkowa
HDC-ASCT	wysokodawkowa chemioterapia z następczym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych
HGBCL	ang. <i>high-grade B cell lymphoma</i> – chłoniak z limfocytów B o wysokim stopniu złośliwości
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HSCT	ang. <i>haematopoietic stem-cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
IA	ang. <i>investigator assessment</i> – ocena badacza
ICANS	ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> – zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd

Skrót	Rozwinięcie
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – międzynarodowy wskaźnik prognostyczny
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres międzykwartylowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWG	ang. <i>International Working Group</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LBCL	ang. <i>large B cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B
LON	lonkastuksymab tezyryny
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie z korektą dopasowania
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPN	nowe leczenie przeciwnowotworowe
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – bliżej nieokreślony
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywny odsetek odpowiedzi
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – ogólny wskaźnik odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progression of disease</i> – progresja choroby
PET-CT	ang. <i>positron emission tomography computed tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMBCL	ang. <i>primary mediastinal large B-cell lymphoma</i> – pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B
Pola-BR	polatuzumab w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Skrót	Rozwinięcie
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	ang. <i>patient reported outcomes</i> – punkty końcowe raportowane przez chorego
R/R	ang. <i>relapsed/refractory</i> – nawrotowy/oporny
R-CHOP	schemat chemioterapii składający się z rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu
R-DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatynę i gemcytabinę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatinę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RFS	ang. <i>relapse free survival</i> – przeżycie wolne od nawrotu
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SDv	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny literatury
Tafa-Len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
Tisa-cel	tisagenlecleucel
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) w monoterapii stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

POPULACJA

Populację docelową dla lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Zynlonta®*, stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym (R/R) chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL i HGBCL.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*.

INTERWENCJA

Zgodnie z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Zynlonta®* zalecana dawka wynosi 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc., co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Jeśli nie ma przeciwwskazań, deksametazon w dawce 4 mg należy podawać doustnie lub dożylnie dwa razy na dobę przez 3 dni, zaczynając dzień przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta®, aby złagodzić toksyczność związaną z pirolobenzodiazepinami (PBD).

Lonkastuksymab tezyryny jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ADC) skierowanym przeciwko CD19. Składnik przeciwciała monoklonalnego IgG1 kappa wiąże się z ludzkim CD19, białkiem transbłonowym występującym na powierzchni komórek linii B. Składnikiem małocząsteczkowym jest SG3199, dimer PBD i środek alkilujący. Po związaniu się z CD19 następuje internalizacja lonkastuksymabu tezyryny, a następnie uwolnienie SG3199 poprzez rozszczepienie proteolityczne. Uwolniony SG3199 wiąże się z rowkiem mniejszym DNA i tworzy wysoce cytotoksyczne sieciowanie między pasmami DNA, powodując następnie śmierć komórki.

KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- **terapię celowane:**
 - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR);
 - tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-Len);
- **terapię CAR-T:**
 - aksykabtagen cyloleucel;
 - tisagenlecleucel;
- **chemioimmunoterapia/chemioterapia (CIT/CT):**
 - R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab;
 - R-DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny + rytuksymab;
 - R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab;
 - R-GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna) + rytuksymab;
 - DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny;
 - ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
 - GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od nawrotu (RFS);
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

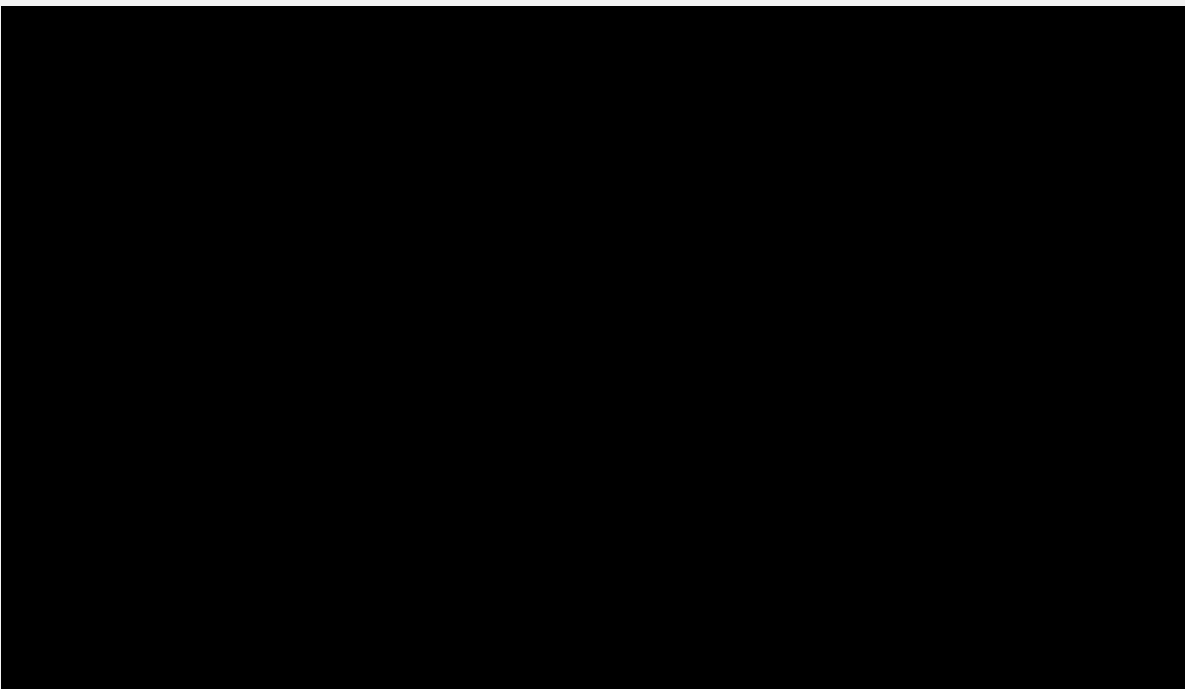
Przegląd systematyczny dla lonkastuksymabu tezyryny

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy spełniające kryteria systematyczności: *Xu 2022* oraz *Kim 2023*.

W ramach przeglądu systematycznego dla lonkastuksymabu tezyryny zidentyfikowano również 1 wielośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte, badanie fazy II (*LOTIS-2*), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lonkastuksymabu tezyryny u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (w tym DLBCL NOS i HGBCL) po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej.

Przegląd systematyczny dla komparatorów (Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT)

W ramach przeglądu systematycznego dla lonkastuksymabu tezyryny nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność interwencji badanej z wybranymi komparatorami. W związku z tym przedstawiono wyniki analizy MAIC otrzymanej od Wnioskodawcy.



Przegląd systematyczny dla CAR-T

W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r., dotyczącą przedstawienia porównania lonkastuksymabu tezyryny z terapiami CAR-T, w ramach aktualizacji przeprowadzono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań dla aksykabtagenu cyloleucelu (Axi-cel) oraz tisagenlecleucelu (Tisa-cel).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie łącznie 17 badań, w tym 4 dla Tisa-cel, 6 dla Axi-cel oraz 7, w których oceniano obie terapie.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI DLA LONKASTUKSYMABU TEZYRYNY

Wyniki badania *LOTIS-2* potwierdzają, że terapia lonkastuksymabem tezyryny u chorych na R/R DLBCL i HGBCL prowadzi do uzyskania całkowitej i trwałej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki dla populacji całkowitej (N=145) oraz populacji z CR (N=36) podsumowano poniżej.

Dla DCO: 15.09.2022, w populacji całkowitej wskazano, że:

- częstość występowania **ORR** wyniosła 48,3%;
- częstość występowania **CR** wyniosła 24,8%;
- mediana **DOR** wyniosła 13,37 mies., a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 54,7% i 44,6%;
- mediana **OS** wyniosła 9,53 mies., a prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 39% i 29,5%;
- mediana **PFS** wyniosła 4,93 mies., a prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 33,5% i 25,9%.

Dla DCO: 15.09.2022, w podgrupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie wskazano, że:

- mediana **DOR** nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 82,8% i 72,4%;
- mediana **OS** nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 77,1% i 68,2%;

- mediana **PFS** nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 82,9% i 72,5%;
- mediana **RFS** nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo utrzymania RFS przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 83,2% i 72,8%.

W ramach badania *LOTIS-2* oceniano także wyniki dotyczące jakości życia (DCO:6.04.2020). Średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS w porównaniu z wartością wyjściową wykazała tendencję do poprawy ogólnego stanu zdrowia w całej populacji w czasie badania. Z kolei w przypadku FACT-Lym w domenie funkcjonowania emocjonalnego oraz FACT-Lym LymS (objawy chłoniaka) stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyniku względem wartości początkowej w dniu 1. cyklów 2. i/lub 9., jednak wielkość zmiany nie była istotna klinicznie. Co istotne, w czasie wszystkich wizyt podczas leczenia LON większość chorych (>60%) zgłaszała, że „wcale” nie odczuwała działań niepożądanych leczenia lub odczuwała je „trochę”.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA DLA LONKASTUKSYMABU TEZYRYNY

Wyniki badania *LOTIS-2* potwierdzają, że terapia lonkastuksymabem tezyryny u chorych na R/R DLBCL (w tym DLBCL NOS i HGBCL) ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ponadto dla najdłuższej daty odcięcia (DCO:15.09.2022) nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa względem raportowanych dla wcześniejszych dat odcięcia.

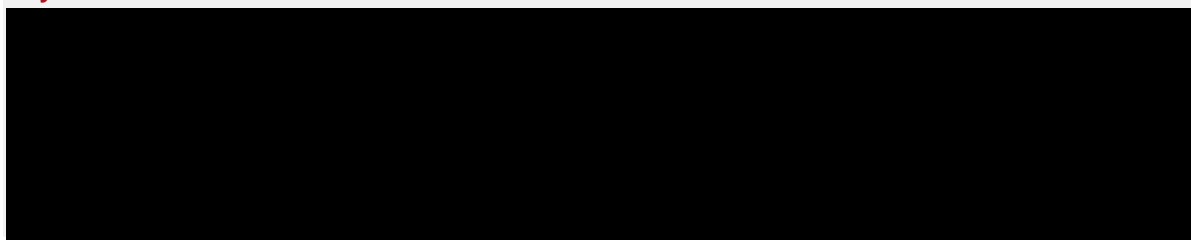
Wyniki dotyczące częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń (dla DCO:1.03.2021) podsumowano poniżej:

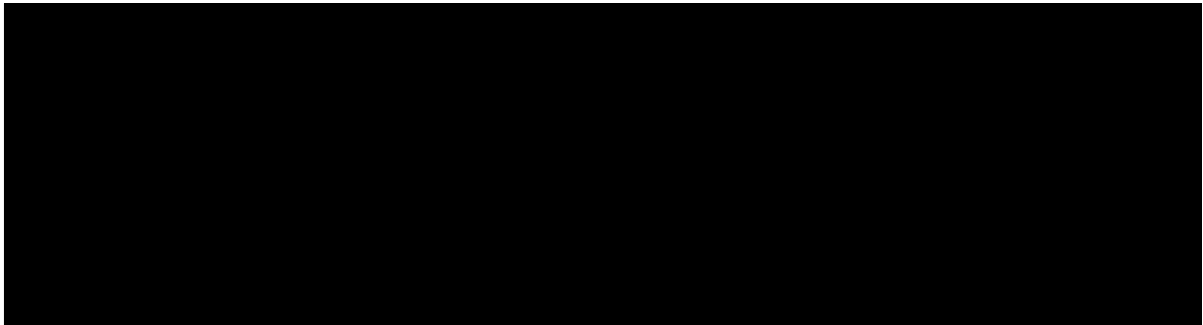
- częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu wyniosła 5,5%;
- nie zgłoszono żadnego TEAE związanego z leczeniem prowadzącego do zgonu;
- częstość występowania ciężkich TEAE wyniosła 39,3%;
- częstość występowania ciężkich TEAE związanych z leczeniem wyniosła 15,2%;
- częstość występowania TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia wyniosła 73,8%;
- częstość występowania TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia związanych z leczeniem wyniosła 51,7%;
- częstość występowania TEAE wyniosła 98,6%;
- częstość występowania TEAE związanych z leczeniem wyniosła 81,4%;
- częstość występowania TEAE prowadzących do opóźnienia leczenia lub redukcji dawki wyniosła 51,7%;
- częstość występowania TEAE związanych z leczeniem prowadzących do opóźnienia leczenia lub redukcji dawki wyniosła 43,4%;
- częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia wyniosła 24,8%;
- częstość występowania TEAE związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia wyniosła 18,6%.

Zdarzenia niepożądane wynikające z mechanizmu działania produktu leczniczego Zynlonta®, tj. toksyczności związanej z pirolobenzodiazepinami, w tym obrzęk, wysięk i supresja szpiku kostnego, były na ogół odwracalne i możliwe do opanowania, a większość chorych kontynuowała leczenie. Najczęstsze TEAE związane z leczeniem obejmowały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, takie jak zwiększona aktywność γ -glutamylotransferazy (GGT), zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość).

WYNIKI MAIC

Wyniki skuteczności



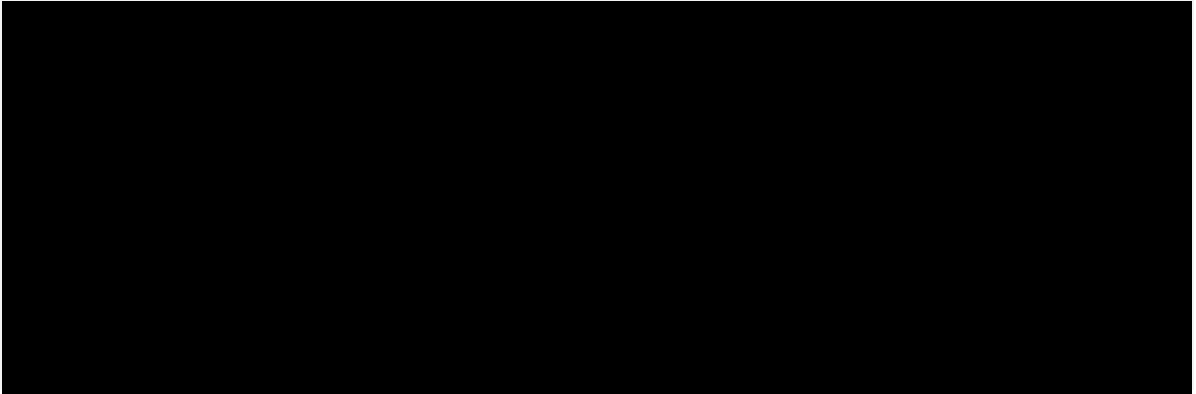


LON vs komparator	Badanie dla komparatora	OS HR (95%CI)	PFS HR (95%CI)	ORR OR (95% CI)	CR OR (95% CI)
Pola-BR					
Tafa-Len					
CIT/CT					
Pola-BR					
Tafa-Len					
CIT/CT					

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki bezpieczeństwa





ZESTAWIENIE WYNIKÓW DLA LONKASTUKSYMABU TEZYRYNY I CAR-T

Wyniki skuteczności

Proste zestawienie danych nie daje możliwości stwierdzenia czy różnice w raportowanych wynikach między terapiami są istotne statystycznie. Natomiast na podstawie zgłaszanych odsetków można założyć, że skuteczność LON i terapii CAR-T jest co najmniej porównywalna.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Punkt końcowy	LON	Axi-cel	Tisa-cel
ORR	48,3%	43,2% - 84,1%	39,1% - 60,0%
CR	24,8%	29,7% - 66,2%	29,7% - 43,4%
OS, mediana	9,53 mies.	10,9 mies. - n/o	7,4 - 26,5 mies.
PFS, mediana	4,93 mies.	3,1 - 9,4 mies.	2,9 - 4,6 mies.
OS 12-mies.	39,0%	51,0% - 68,2%	42,8% - 71,0%
OS 24-mies.	29,5%	45,2% i 47,0% (2 badania)	Nie zgłoszono w żadnym badaniu
PFS 12-mies.	33,5%	35,0% - 52,0%	21,3% - 33,0%
PFS 24-mies.	25,9%	35,8% i 42,0% (2 badania)	Nie zgłoszono w żadnym badaniu

Dane z polskiej praktyki klinicznej wskazują natomiast, że dla Tisa-cel i Axi-cel odsetek chorych z remisją wyniósł odpowiednio 36% i 9%, natomiast odsetek chorych z progresją wyniósł odpowiednio 27% i 4,5%. Również w przypadku chorych leczonych w Programie lekowym obserwowano niższą niż w badaniach klinicznych skuteczność terapii CAR-T.

Wyniki bezpieczeństwa

Stosowanie terapii CAR-T wiąże się natomiast z wysoką częstością występowania CRS oraz toksycznego działania na układ nerwowy / ICANS. W przypadku terapii LON nie obserwowano CRS i ICANS, natomiast zaburzenia układu nerwowego ogółem zgłaszano 28,3% chorych.

Punkt końcowy	LON	Axi-cel	Tisa-cel
CRS ogółem	Nie zgłoszono	81,5% - 97,3%	29,0% - 78,8%
CRS ≥ 3 . st./ ciężkie	Nie zgłoszono	4,8% - 16,2%	0% - 22,6%
Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ogółem	28,3% (zaburzenia układu nerwowego ogółem)	32,1% - 73,0%	5,4% - 30,0%
Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ≥ 3 . st./ ciężkie	b/d	10,7% - 43,2%	0% - 11,3%

Dane z polskiej praktyki klinicznej, wskazują z kolei, że odsetek chorych z CRS wyniósł 36% w przypadku Tisa-cel oraz 45% w przypadku Axi-cel.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

W ChPL Zynlonta® wskazano, że działania niepożądane lonkastuksymabu tezyryny występujące bardzo często (u $\geq 1/10$ chorych) obejmują: niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, wysięk opłucnowy, duszność, bóle brzucha, biegunkę, nudności, wymioty, zaparcia, wysypkę, świąd, rumień, obrzęk obwodowy, zmęczenie, zwiększenie aktywności

γ-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności AST, zwiększenie aktywności ALT i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zynlonta® jest zgodny z opisanym szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem lonkastuksymabu tezyryny w bazie ADRReport, jak i w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń serca, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzeń obejmujące urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Stosunek korzyści do ryzyka dla lonkastuksymabu tezyryny oceniany w dokumencie EMA 2023 oceniano jako **pozytywny**.

WNIOSKI

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i HGBCL, w tym u chorych z cechami choroby wysokiego ryzyka, w 3. i kolejnej linii terapii oceniano w oparciu o wyniki międzynarodowego badania fazy II LOTIS-2. Porównanie względem komparatorów przedstawiono natomiast w oparciu o wyniki badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. po dopasowaniu populacji (MAIC).

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania lonkastuksymabu tezyryny w populacji wnioskowanej. Trwałą odpowiedź uzyskano przy ORR wynoszącym 48%, z czego połowa chorych uzyskała CR, a dodatkowo u większości chorych odpowiedź wystąpiła już po 2 cyklach leczenia. Odpowiedzi uzyskano także u chorych, u których nie powiodło się leczenie 3L, w tym terapia komórkami CAR-T (terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym). U chorych, u których wystąpił nawrót po terapii CAR-T (tj. populacja o wyjątkowo złym rokowaniu, trudna do leczenia), analizy podgrup wykazały podobną odpowiedź na lonkastuksymab tezyryny (ORR wynoszący 46,2%) w porównaniu do populacji całkowitej. Wyniki uzyskane przez chorych, którzy otrzymali wcześniej 3 lub >3 linie leczenia, były również zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji całkowitej, ORR w tych podgrupach wynosił odpowiednio 48,6% i 48,9%. Lonkastuksymab tezyryny ma ponadto akceptowalny profil bezpieczeństwa. Należy także podkreślić, że chorzy leczeni lonkastuksymabem tezyryny zgłaszali poprawę jakości życia. Poprawę skuteczności, bezpieczeństwa i wyników dotyczących jakości życia konsekwentnie obserwowano także wśród chorych w wieku powyżej 65 lat.

Należy podkreślić, że lonkastuksymab tezyryny stanowi terapię, którą można zastosować po każdej innej terapii DLBCL jak i przed każdą inną terapią DLBCL. Jest to szczególnie ważne w przypadku chorych, u których wystąpi oporność na leczenie CAR-T. Osiągają oni słabe wyniki, szczególnie, gdy stwierdzono nawrót lub oporność na terapię poprzedzającą CAR-T. Istnieje pilna potrzeba wprowadzenia nowych możliwości leczenia w populacji z chorobą nawrotową lub oporną, w której terapia CAR-T nie przyniosła oczekiwanego efektu. Wyniki badania LOTIS-2 potwierdzają, że stosowanie jednej terapii nakierowanej na CD19 po niepowodzeniu wcześniejszej, również nakierowanej na CD19 może wykazywać skuteczność. Wykazano, że bezpośrednie działanie cytotoksyczne LON może pozwolić na pokonanie innych mechanizmów oporności na komórki CAR-T, co oznacza, że LON może być opcją terapeutyczną u chorych z nawrotem po CAR-T. Wyniki badań potwierdzają, że w przypadku terapii CAR-T skuteczność obserwowana w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) jest niższa niż zgłaszana w badaniach klinicznych. W oparciu o zestawienie danych, stwierdzono, że skuteczność LON i terapii CAR-T jest co najmniej porównywalna, a dodatkowo LON cechuje korzystniejszy niż dla Axi-cel i Tisa-cel, profil bezpieczeństwa.

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na potrzeby zdrowotne chorych, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Zynlonta® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia systemowego.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) stosowanego w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL)¹ po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

W przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

¹ Wnioskowane wskazanie obejmuje 2 podtypy chłoniaków z dużych komórek B, tj. chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL). Zgodnie z najnowszą klasyfikacją chłoniaków wg WHO, obecnie rozpoznanie opiera się o cechy morfologiczne chłoniaka oraz obecność mutacji genetycznych, w związku z czym wyróżnia się następujące podtypy: DLBCL bliżej nieokreślony (NOS), HGBCL NOS, HGBCL z aberracją 11q oraz DLBCL/HGBCL z rearanżacjami *MYC* i *BCL2* [Alaggio 2022]. Definicje i klasyfikację opisano szczegółowo w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Zynlonta®].

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
-

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny (SLR) został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch spośród wskazanych analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.7.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

W załączniku 12.8.3 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (lonkastuksymab tezyryny). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do populacji (DLBCL, HGBCL) w celu zapewnienia czułości strategii. Dodatkowo nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarke Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych oraz trwających dla lonkastuksymabu tezyryny w leczeniu chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku i populacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem, tj. polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR), tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-Len) oraz chemioimmunoterapią/chemioterapią (CIT/CT).

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.4.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.3.

3.4.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT

W ramach przeglądu systematycznego dla lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii stosowanej u dorosłych chorych na R/R DLBCL i HGBCL nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność interwencji badanej z wybranymi komparatorami, jak również jakichkolwiek badań z grupą kontrolną.

Wszystkie dostępne dotychczas badania dla lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii stosowanej w populacji docelowej to badania jednoramienne, dlatego też nie było możliwości przeprowadzenia porównania LON z żadnym ze wskazanych komparatorów poprzez wspólną referencję.

W takiej sytuacji, zgodnie z wytycznymi HTA, można wykonać m.in. porównanie wyników badań jednoramiennych po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. po dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*) lub proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

Od Wnioskodawcy otrzymano materiały zawierające opis analizy MAIC wraz z wynikami

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

3.4.3. SLR dla CAR-T

W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r., analiza została uzupełniona o porównanie lonkastuksymabu tezyryny z terapiami CAR-T.

[Redacted text block]

[Redacted text block] przeprowadzono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań dla aksykabtagenu cyloleucelu (Axi-cel) oraz tisagenlecleucelu (Tisa-cel).

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy dla populacji docelowej (R/R DLBCL i HGBCL) oraz terapii stanowiących komparatory dla LON (akcykabetagenu cyloleucel oraz tisagenlecleucel). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi,

co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań w bazie Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) oraz zawężono wyszukiwanie do publikacji pełnotekstowych. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All Fields* oraz *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool*.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo terapii CAR-T.

Strategię wyszukiwania wykorzystaną do przeszukania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.4.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia dla I etapu przeglądu podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
 - druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.
-

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL i HGBCL po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego.</p> <p>Populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL i HGBCL. Charakterystyka populacji docelowej została szczególnie doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p><u>Komentarz:</u> w przypadku badań obejmujących różne podtypy NHL, do analizy będą włączane badania, w których chorzy na R/R DLBCL/HGBCL w 3L+ stanowią $\geq 80\%$ populacji ogółem.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. 1 linia leczenia DLBCL, inne chłoniaki NHL.</p> <p>Badania obejmujące wyłącznie populację azjatycką³.</p>
Interwencja	<p>Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny)</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Zynlonta® wynosi 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc. co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Komentarz:</u> chorzy mogli stosować premedykację deksametazonem</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparator⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Pola-BR; • Tafa-Len; • Axi-cel • Tisa-cel • CIT/CT: <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab; ○ R-DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny + rytuksymab; ○ R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab; ○ R-GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna) + rytuksymab; ○ DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny; ○ ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); 	<p>Niezgodny z założeniami.</p>

³ Dostępne dane wskazują, że różne cechy socjologiczno-demograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w różnych grupach rasowych [Lee 2023]. Badania prowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej nie są zatem reprezentatywne dla populacji polskiej.

⁴ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w APD Zynlonta® (Rozdział 5.2)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> o GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatylna). 	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od nawrotu; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne. Opracowania pogładowe. Opisy i serie przypadków.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.


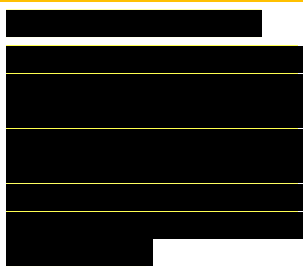
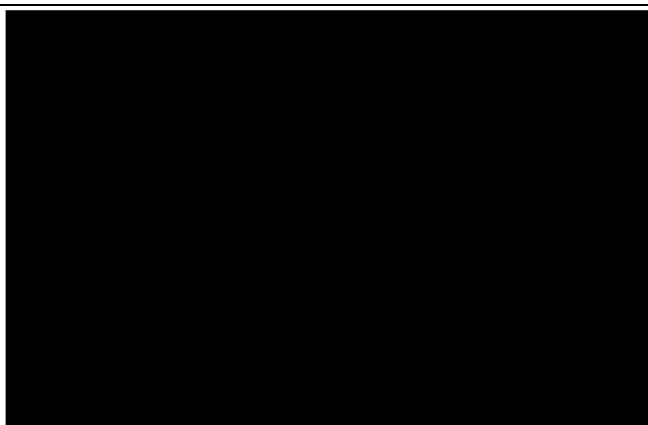

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.5.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT



Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja		
Interwencja/ Komparatory ⁵		

⁵ 

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe		
Metodyka		

3.5.3. SLR dla CAR-T

W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r., analiza została uzupełniona o porównanie lonkastuksymabu tezyryny z terapiami CAR-T.

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla CAR-T

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL i HGBCL po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego.</p> <p>Populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL i HGBCL. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego</i>.</p> <p><u>Komentarz:</u> w przypadku badań obejmujących różne podtypy NHL, do analizy będą włączane badania, w których chorzy na R/R DLBCL/HGBCL w 3L+ stanowią $\geq 80\%$ populacji ogółem.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. I linia leczenia DLBCL, inne chłoniaki NHL.</p> <p>Badania obejmujące wyłącznie populację azjatycką⁶.</p>
Interwencja⁷	<ul style="list-style-type: none"> • terapie CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksykabtagen cyloleucel; ○ tisagenlecleucel. 	Niezgodny z założonymi.
Komparator	<p>Dowolny</p> <hr/> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych</p>	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do porównania skuteczności i bezpieczeństwa tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.</p>	

⁶ Dostępne dane wskazują, że różne cechy socjologiczno-demograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w różnych grupach rasowych [Lee 2023]. Badania prowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej nie są zatem reprezentatywne dla populacji polskiej.

⁷ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w *APD Zynlonta®* (Rozdział 5.2)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramiennie.	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Opracowania pogłądowe. Przeglądy niesystematyczne. Opisy i serie przypadków.
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.6. Wyniki przeglądów systematycznych

3.6.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 590 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji, w tym:

- opracowania wtórne – 2 publikacje *Xu 2022* oraz *Kim 2023*;
- badania pierwotne – 4 publikacje dla badania *LOTIS-2: LOTIS-2 (Caimi 2023)*, *LOTIS-2 (Spira 2022)*, *LOTIS-2 (Caimi 2021a)* oraz *LOTIS-2 (Caimi 2021)*;
- dodatkowe bezpieczeństwo – 5 dokumentów: *ChPL Zynlonta®*, *FDA 2022*, *ADR 2023*, *WHO UMC 2023*, *EPAR 2023*;
- dane otrzymane od Wnioskodawcy – 2 dokumenty: XXXXXXXXXX

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego). Odnaleziono 3 trwające badania kliniczne (2 prowadzące rekrutację chorych, których planowana data zakończenia to 2026 r. oraz 1 trwające, które rozpoczęło się w 2023 r. ale nie ma planowanej daty zakończenia).

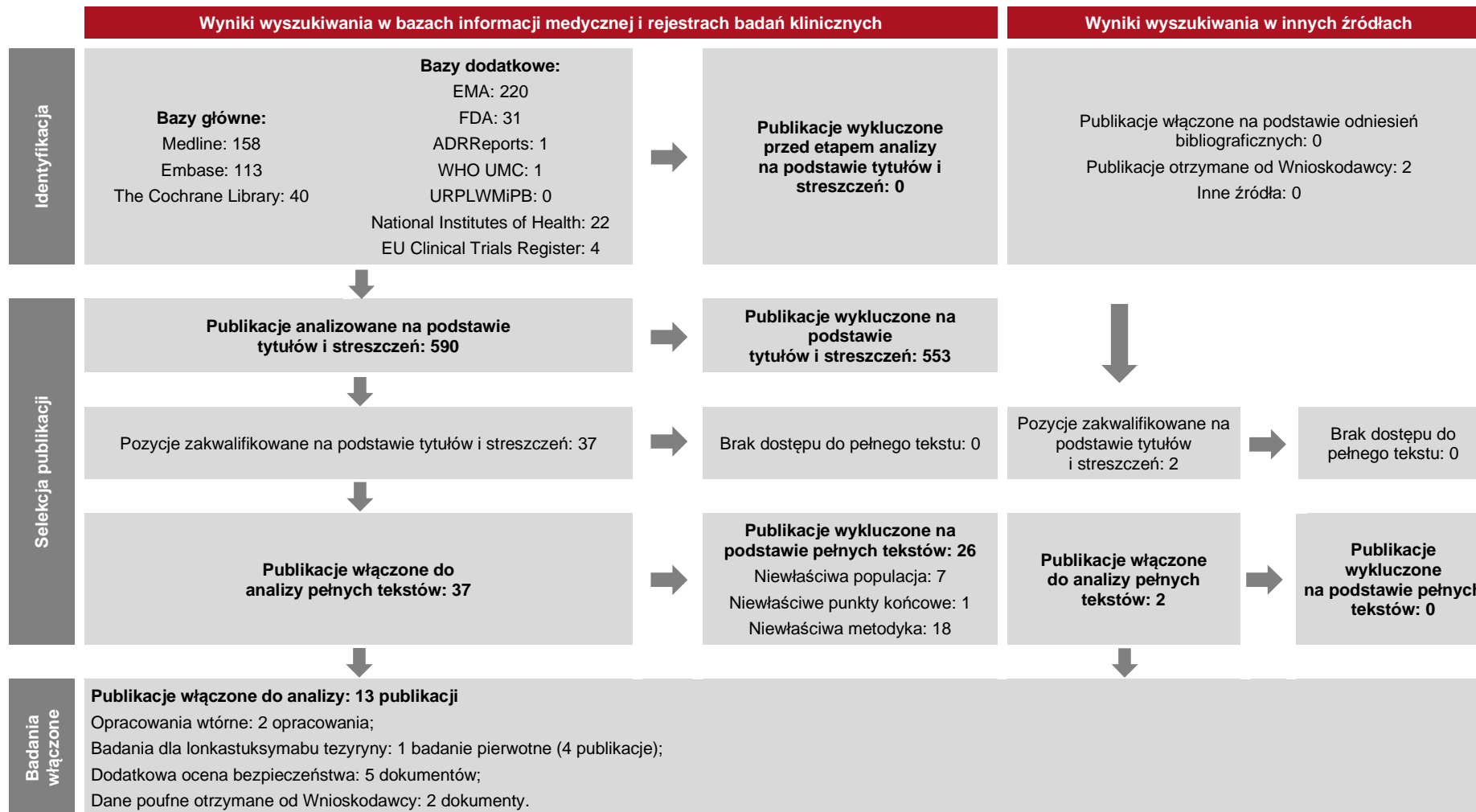
W związku z powyższym, nie należy spodziewać się w najbliższym czasie nowych danych dla interwencji badanej w analizowanej populacji chorych, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 1.).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.2.1.

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla lonkastuksymabu tezyrny



3.6.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT

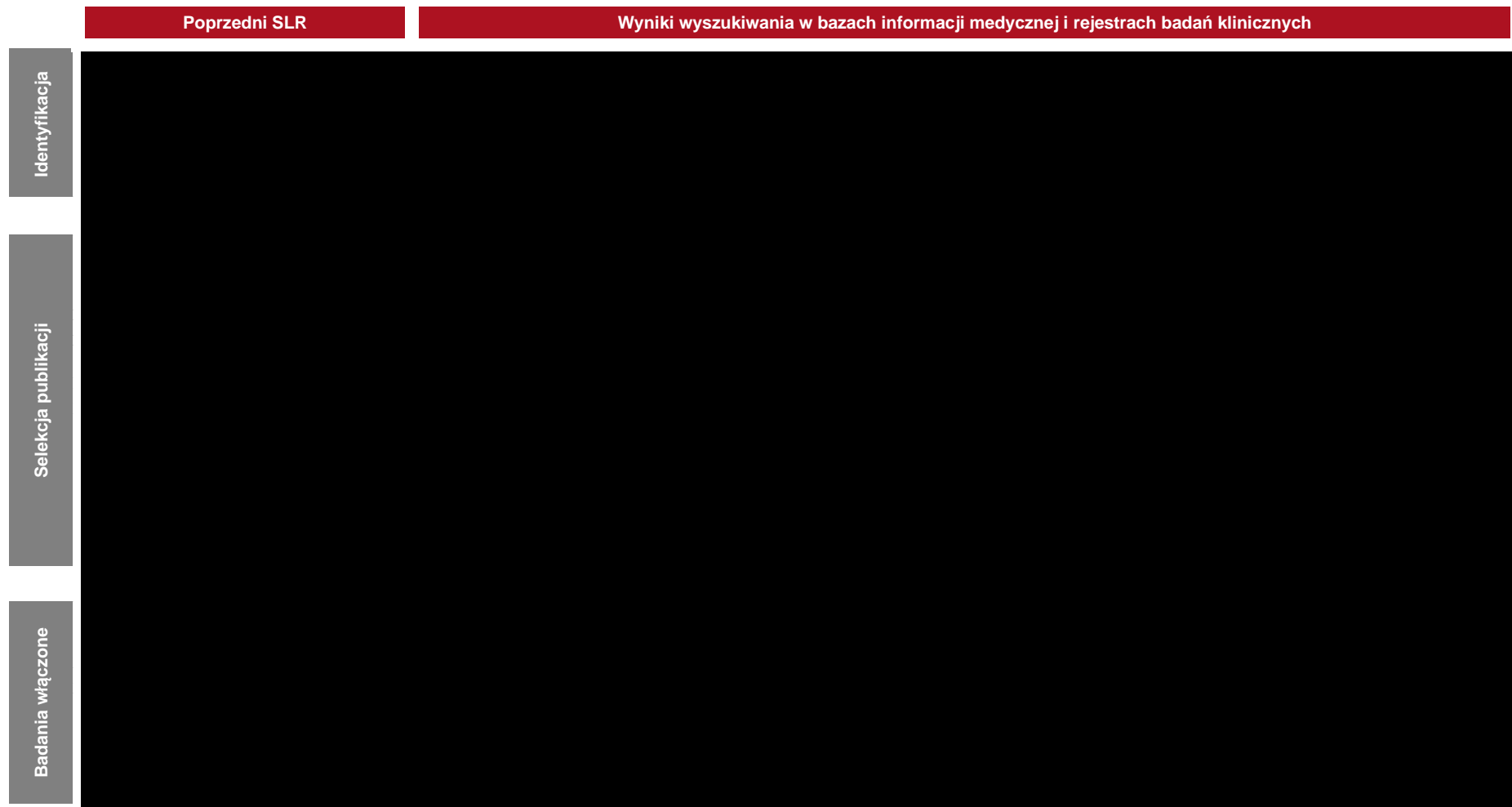
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT



3.6.3. SLR dla CAR-T

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r. analiza została uzupełniona o przegląd systematyczny dla terapii CAR-T: aksykabtagenu cyloleucelu (Axi-cel) oraz tisagenlecleucelu (Tisa-cel).

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 123 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

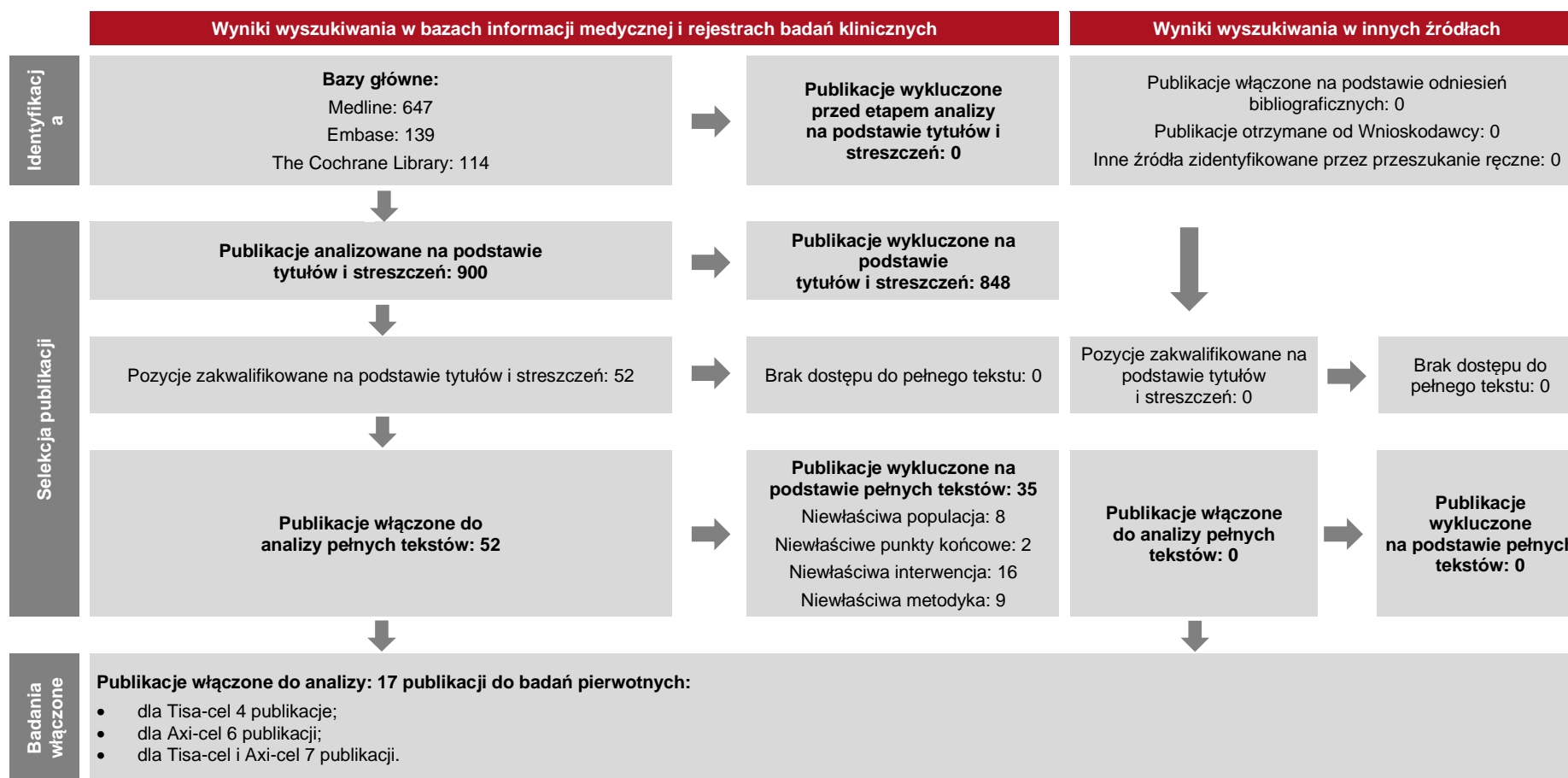
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji:

- dla Tisa-cel 4 publikacje: *Ahmed 2023*, *Iacoboni 2021*, *Nasta 2022*, *JULIET* (publikacja *Schuster 2021*);
- dla Axi-cel 6 publikacji *Grana 2021*, *CIBMTR* (publikacja *Jacobson 2022*), *ZUMA-1* (publikacja *Neelapu 2023*), *Nastoupil 2020*, *CIBMTR* (publikacja *Shadman 2022*), *Spanjaart 2023*;
- dla Tisa-cel i Axi-cel 7 publikacji: *GELTAMO-GETH-TC* (publikacja *Bastos-Oreiro 2022*), *GLA-DRST* (publikacja *Bethge 2022*), *Bücklein 2023* (publikacja *Bucklein 2023*), *NCCP* (publikacja *Kuhnl 2022*), *Kwon 2023*, *Riedell 2022*, *Sesques 2020*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.2.3.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla CAR-T



3.7. Charakterystyka badań włączonych do analizy

3.7.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Xu 2022*; *Kim 2023*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Zarówno przegląd *Xu 2022*, jak i *Kim 2023* oceniono na 4 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook. Przegląd *Xu 2022* zakwalifikowano do kategorii IB, a przegląd *Kim 2023* do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Jakość przeglądów systematycznych *Xu 2022* i *Kim 2023* oceniono ponadto na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy włączone do niniejszej analizy uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości.

Celem opracowania *Xu 2022* był przegląd właściwości farmakologicznych lonkastuksymabu tezyryny oraz ocena jego skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie DLBCL. Z kolei celem przeglądu *Kim 2023* była ocena skuteczności leczenia ratunkowego w nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL.

W przeglądzie *Xu 2022* wykazano, że terapia LON znacznie poprawia złe rokowanie u chorych na R/R DLBCL, u których stwierdzono niepowodzenie po drugiej lub kolejnej linii leczenia systemowego oraz, że w porównaniu z innymi nowatorskimi terapiami celowanymi, zastosowanie LON wiąże się z najniższymi kosztami związanymi z leczeniem. Autorzy metaanalizy *Kim 2023* wykazali natomiast, że nie stwierdzono różnicy w skuteczności LON, Pola-BR i Tafa-Len w porównaniu do CAR-T. Każda z interwencji, tj. LON, Pola-BR, Tafa-Len oraz chemioterapia, wykazała istotną statystycznie różnicę w rocznym PFS ($p < 0,01$), co wskazuje na ich skuteczność w leczeniu R/R DLBCL.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 12.5 i 12.6.

3.7.2. Badania pierwotne dla lonkastuksymabu tezyryny

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 wielośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte, badanie fazy II (*LOTIS-2*), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lonkastuksymabu tezyryny u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej.

Okres obserwacji

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano publikacje i dokumenty, w których zaprezentowane zostały dane dla różnych dat odcięcia (DCO):

- **DCO 15.09.2022 r.** z medianą okresu obserwacji **7,8 miesięcy (zakres 0,3; 42,6)** – publikacja *LOTIS-2 (Caimi 2023)* oraz [REDACTED]
- **DCO 01.03.2021 r.** z medianą okresu obserwacji **7,8 miesięcy (zakres 0,3; 31,0)** – dokument *EPAR 2023*;
- **DCO 6.04.2020 r.** z medianą okresu obserwacji **7,8 miesięcy (zakres b/d)** – publikacje *LOTIS-2 (Spira 2022)*, *LOTIS-2 (Caimi 2021a)*, *LOTIS-2 (Caimi 2021)*.

W celu zachowania przejrzystości analizy oraz przedstawienia najbardziej wiarygodnych danych, w niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji. Tym samym podstawę analizy skuteczności i bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny będą stanowić wyniki dla DCO 15.09.2022 r. opublikowane w *LOTIS-2 (Caimi 2023)*. Analiza zostanie dodatkowo uzupełniona o wyniki:

- dla DCO 01.03.2021 r. dotyczące profilu bezpieczeństwa, w zakresie danych nieprzedstawionych w publikacji *LOTIS-2 (Caimi 2023)* dla DCO 15.09.2022 r. w oparciu o dokument *EPAR 2023*;
- dla DCO 6.04.2020 r. dotyczące jakości życia w oparciu o publikację *LOTIS-2 (Spira 2022)*, wyniki dla podgrupy leczonej uprzednio CAR-T w oparciu o publikację *LOTIS-2 (Caimi 2021a)* oraz wyniki zależnie od podtypu DLBCL w oparciu o publikację *LOTIS-2 (Caimi 2021)*.

Populacja

Do badania włączono 145 chorych w wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem R/R DLBCL obejmującym następujące podtypy histologiczne: DLBCL NOS u 128 chorych, HGBCL z rearanżacją *MYC* i *BCL2* i/lub *BCL6* u 10 chorych oraz pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (PMBCL) u 7 chorych. Wszyscy chorzy otrzymali uprzednio ≥ 2 terapie systemowe oraz mieli mierzalną chorobę wg kryteriów Lugano z 2014 r.

W populacji włączonej do badania mediana wieku wynosiła 66 lat, przy czym osoby w wieku ≥ 65 r.ż. stanowiły ok. 55% populacji całkowitej. Przeważającą część chorych stanowiły osoby rasy białej (ok. 90%) oraz w stadium III lub IV (ok. 77%), natomiast ze względu na płeć odnotowano przewagę mężczyzn (ok. 59%). Do badania włączano chorych ze stanem sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wynoszącym od 0 do 2, przy czym nieco ponad połowę stanowiły osoby z wynikiem 1 (ok. 54%). Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3, przy czym zakres wynosił od 2 do 7 uprzednio zastosowanych terapii. Chorzy, którzy otrzymali $\geq 4L$ stanowili ok. 33% populacji całkowitej, natomiast chorzy po 2 i 3 liniach terapii stanowili odpowiednio ok. 43% i ok. 24%. Terapię HSCT w wywiadzie zgłoszono u ok. 17% chorych, natomiast terapię CAR-T otrzymało ok. 10% chorych.

Populacja wnioskowana nie obejmuje chorych na PMBCL, zatem jest zawężona względem populacji włączonej do badania *LOTIS-2*. Jak wskazano w dokumencie *EPAR 2023* dowody na skuteczność produktu leczniczego Zynlonta® w podtypie PMBCL były niewystarczające (odpowiedź zgłoszono u 1 z 7 chorych), aby uwzględnić PMBCL we wskazaniu rejestracyjnym.

Interwencja

Lonkastuksymab tezyryny podawano w warunkach ambulatoryjnych, dożylnie, przez 30 minut raz na 3 tygodnie, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, w dawce 0,15 mg/kg masy ciała przez pierwsze 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg w kolejnych cyklach przez okres do 1 roku lub do nawrotu lub progresji choroby. W celu złagodzenia toksyczności związanej z pirolobenzodiazepinami, chorzy otrzymywali doustną premedykację deksametazonem zgodnie z protokołem, o ile nie było przeciwwskazań. Zarówno dawkowanie leku, jak i premedykacja deksametazonem były zgodne z dawkowaniem opisanym w ChPL.

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Populacja całkowita w badaniu *LOTIS-2* obejmowała chorych w wieku ≥ 18 r.ż. oraz w stanie sprawności ECOG wynoszącym od 0 do 2, z rozpoznaniem opornym/nawrotowym⁹ DLBCL, w tym chorych z podtypem DLBCL NOS (88,3% chorych), HGBCL (6,9% chorych) i PMBCL (4,8% chorych), którzy otrzymali uprzednio ≥ 2 terapie systemowe. Populacja z badań klinicznych jest zatem nieznacznie szersza od populacji wnioskowanej pod względem kryteriów kwalifikacji do programu lekowego dotyczących podtypu DLBCL. Należy podkreślić, że jest to pewne ograniczenie, które jednak nie ma znaczącego wpływu na wyniki, bowiem populacja wnioskowana stanowi około 95% populacji badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.8.1.

⁹ Chorobę oporną na leczenie zdefiniowano jako brak odpowiedzi na leczenie

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla lonkastuksymabu tezyryny

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (lonkastuksymab tezyryny)
LOTIS-2	<p>Badanie jednoramienne, otwarte, międzynarodowe, wielośrodkowe, fazy II;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p>	<p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).</p>	<p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,8 miesiąca</p>	<p>Dorośli chorzy z R/R DLBCL (DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL) po ≥ 2. liniach terapii systemowej</p>	<p>Populacja całkowita: N=145</p> <p>DLBCL NOS: N=128*</p> <p>HGBCL: N=10*</p> <p>PMBCL: N=7</p>	<p><u>LON podawany w trybie ambulatoryjnym</u></p> <p>Każdy cykl trwa 21 dni.</p> <p>Zalecana dawka LON w postaci infuzji (wlewu dożylnego) przez 30 minut wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> w cyklu 1., w dniu 1. - 0,15 mg na kg masy ciała; w cyklu 2., w dniu 1. - 0,15 mg na kg masy ciała; w cyklu 3. i kolejnym, w dniu 1. - 0,075 mg na kg masy ciała. <p>LON stosowano przez okres do 1 roku lub do nawrotu lub progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu, poważnego odstępstwa od protokołu, ciąży lub decyzji chorego, badacza lub sponsora.</p> <p>Chorzy, u których stwierdzono korzyść kliniczną mogli kontynuować leczenie dłużej niż 1 rok, jeśli uzgodniono to ze sponsorem.</p> <p>U chorych w ramach premedykacji podano deksametazon w dawce 4 mg/dobę przez 3 dni.</p> <p>Szczegółowy opis dotyczący dawkowania i leczenia wspomagającego przedstawiono w załączniku 11.8.1.</p>

*w analizie pierwotnej HGBCL zgłoszono u 11 chorych, a DLBCL NOS u 127 chorych

3.7.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.9.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja
	Badanie LOTIS-2
	Skuteczność
Odpowiedź na leczenie	<p>W badaniu LOTIS-2 wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią (BOR), tj. całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) zgodnie z klasyfikacją Lugano z 2014 r., określoną na podstawie oceny centralnej, stanowił <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>. ORR ustalono na podstawie oceny odpowiedzi przeprowadzonej w dniu lub przed rozpoczęciem nowego leczenia przeciwnowotworowego (NLPN).</p> <p>Wskaźnik całkowitej odpowiedzi (CRR) zdefiniowano jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią (CR) – najlepsza ogólna odpowiedź oceniona przez centralną niezależną komisję. CRR stanowił <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) stanowił w badaniu LOTIS-2 <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. DOR zdefiniowano jako czas od wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu.</p> <p>W ramach badania LOTIS-2 odpowiedź na leczenie została oceniona przez centralną niezależną komisję (CIR) lub przez badacza (IA). W ramach odpowiedzi na leczenie analizowano występowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowitej odpowiedzi (CR); • częściowej odpowiedzi (PR); • braku odpowiedzi lub stabilnej choroby (SD); • progresji choroby (PD); • odpowiedzi niemożliwej do oceny. <p>Najlepszą ogólną odpowiedź w postaci ustabilizowania choroby można było uzyskać dopiero po uczestnictwie chorego w badaniu przez co najmniej 35 dni po podaniu pierwszej dawki LON. Jakakolwiek ocena choroby wskazująca na stabilizację choroby przed tym punktem czasowym została uznana za niemożliwą do oceny odpowiedzi, jeśli żadna ocena po tym punkcie czasowym nie była dostępna.</p> <p>Szczegółowy opis kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>
	<p>Kierunek zmian: Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) tym wyższa skuteczność leczenia. Interpretacja SD zależy od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD). Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Odpowiedź na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie długotrwałej ekspozycji na potencjalnie nieskuteczne terapie i szybszą identyfikację chorych wymagających zastosowania dodatkowej terapii [Sargent 2017]. Ponadto, w porównaniu z OS, ocena odpowiedzi na leczenie nie wymaga dużej liczby chorych biorącej udział w badaniu [FDA 2018].</p>

Punkt końcowy	Definicja
	Badanie LOTIS-2
	<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. FDA wskazuje na znaczenie tego punktu końcowego w kontekście oceny korzyści klinicznych w terapiach onkologicznych, szczególnie gdy dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne [FDA 2018, Pazdur 2007].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
Przeżycie całkowite	<p>Przeżycie całkowite (OS) stanowiło w badaniu LOTIS-2 <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. OS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>
	<p>Kierunek zmian: Im dłuższy OS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie. Im większe prawdopodobieństwo OS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: OS jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiuk 2014]. OS to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny OS potrzebne jest jednak włączenie większej populacji badanej, a także dłuższy okres obserwacji. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].</p> <p>Dla każdego punktu końcowego dotyczącego przeżycia jako MCID należy przyjąć wartość 0. Oznacza to, że każde wydłużenie przeżycia jest istotne klinicznie [Standfield 2012].</p>
Przeżycie wolne od progresji	<p>Przeżycie wolne od progresji (PFS) stanowiło w badaniu LOTIS-2 <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu.</p> <p>Chorzy ze zdarzeniami nawrotu/progresji po rozpoczęciu NPLN lub procedury lub bez progresji i żyjący w momencie odcięcia danych lub których status był nieznany, zostali ocenieni podczas ostatniej ważnej oceny guza w dniu lub przed rozpoczęciem NLPN lub procedury lub odcięcia danych. Obejmowało to chorych, u których przed oceną choroby wystąpiła wczesna progresja, oraz chorych, którzy rozpoczęli NLPN z powodu progresji choroby ocenionej przez badacza przed niezależną oceną. Chorzy bez oceny choroby po wizycie początkowej zostali ocenieni w dniu 1.</p>
	<p>Kierunek zmian: Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018]. PFS, jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014].</p> <p>Dla każdego punktu końcowego dotyczącego przeżycia jako MCID należy przyjąć wartość 0. Oznacza to, że każde wydłużenie przeżycia jest istotne klinicznie [Standfield 2012].</p>

Punkt końcowy	Definicja
	Badanie LOTIS-2
Przeżycie wolne od nawrotu	Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) stanowiło w badaniu LOTIS-2 drugorzędowy punkt końcowy. RFS zdefiniowano jako czas od wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu.
	<p>Kierunek zmian: Im dłuższy RFS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: dla każdego punktu końcowego dotyczącego przeżycia jako MCID należy przyjąć wartość 0. Oznacza to, że każde wydłużenie przeżycia jest istotne klinicznie [Standfield 2012].</p>
Jakość życia	<p>Zmiana wyników dotyczących jakości życia względem wartości początkowej stanowiła w badaniu LOTIS-2 drugorzędowy punkt końcowy. Jakość życia oceniano w oparciu o wyniki zgłaszane przez chorych za pomocą 2 kwestionariuszy:</p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-5L – kwestionariusz oceniający ogólną jakość życia; FACT-Lym – kwestionariusz specyficzny dla choroby. <p>EQ-5D-5L został zaprojektowany jako międzynarodowy, znormalizowany, ogólny instrument do opisywania i oceny jakości życia. Kwestionariusz EQ-5D-5L składa się z 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> części opisowej – jakość życia jest klasyfikowana według pięciu wymiarów: mobilność, dbanie o siebie, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja. Każdy wymiar obejmuje pięć poziomów postrzeganych problemów (np. brak, niewielki, umiarkowany, poważny, skrajny); wizualnej skali analogowej (VAS) – chorzy proszeni są o wskazanie swojego aktualnego stanu zdrowia na skali VAS z punktami końcowymi oznaczonymi jako „najlepszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić” (wynik 100) i „najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić” (wynik 0). Chorzy proszeni są o zaznaczenie „X” na skali VAS w celu wskazania własnego stanu zdrowia, a następnie o podanie wyniku w polu tekstowym [LOTIS-2 (Caimi 2021)]. <p>FACT-Lym to specyficzna dla chłoniaka podskala kwestionariusza FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Przeciwnowotworowej). Kwestionariusz FACT-Lym składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT-G), kwestionariusza specyficznego dla choroby (FACT-LymS, tj. dla chłoniaka nieziarnicznego) oraz indeksu wyników badania (FACT-Lym TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcjonowania. FACT-LymS składa się z 15 pozycji, a FACT-G z 27 pozycji. Chory jest proszony o ustosunkowanie się do każdej pozycji w skali od 0 do 4, gdzie 0 = wcale, 1 = trochę, 2 = do pewnego stopnia, 3 = sporo, 4 = bardzo dużo. Wyższy wynik wskazuje na gorszy poziom jakości życia [LOTIS-2 (Caimi 2021)].</p> <p>Całkowity wynik FACT-G (zakres 0-108) jest sumą wyników 4 podskal dotyczących: sprawności fizycznej (zakres 0-28), funkcjonowania społecznego/rodzinnego (zakres 0-28), stanu emocjonalnego (zakres 0-28) i funkcjonowania (zakres 0-28). Wynik LymS (zakres 0-60) jest sumą wyników 9 pozycji dotyczących objawów lub stopnia uciążliwości objawów (ból, guzki lub obrzęk, gorączka, nocne pocenie, utrata masy ciała, swędzenie, problemy ze snem, zmęczenie i utrata apetytu). oraz dodatkowych kwestii budzących obawy chorego. Pozycje mierzono w 5-punktowej skali Likerta.</p> <p>Pozycja FACT-Lym GP5 („Niepokoją mnie działania niepożądane leczenia”) jest jedną z pozycji wchodzących w skład podskali dotyczącej sprawności fizycznej. Pozycję ocenia się w 5-punktowej skali Likerta od „wcale” do „bardzo dużo”. Wykazano, że ta pojedyncza pozycja jest</p>

Punkt końcowy	Definicja																				
	Badanie LOTIS-2																				
	<p>istotnie powiązana ze zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez klinicystów oraz zdolnością chorych do cieszenia się życiem. Dlatego proponuje się ją jako ogólną sumaryczną miarę obciążenia toksycznością leczenia.</p> <p>Kierunek zmian: wyższe wyniki w kwestionariuszu EQ-5D-5L wskazują na lepszą jakość życia, a wyższe wyniki w kwestionariuszu FACT-Lym wskazują na gorszą jakość życia.</p> <p>Zwiększenie wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę jakości życia, a zmniejszenie względem wartości początkowej oznacza pogorszenie jakości życia.</p> <p>Istotność kliniczna:</p> <p>Wartość najmniejszej istotnej różnicy dla poszczególnych skal i podskal przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Skala/podskala</th> <th>MID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EQ-5D-5L VAS</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>FACT-Lym ogółem</td> <td>7 (zakres 6,5; 11,2)</td> </tr> <tr> <td>FACT-G (kwestionariusz ogólny)</td> <td>3 (zakres 3; 7)</td> </tr> <tr> <td>FACT-Lym TOI (indeks wyników badania)**</td> <td>6 (zakres 5,5; 11)</td> </tr> <tr> <td>FACT-Lym – sprawność fizyczna</td> <td>2,5 (zakres 2; 3)</td> </tr> <tr> <td>FACT-Lym – funkcjonowanie społeczne/rodzinne</td> <td>Brak danych</td> </tr> <tr> <td>FACT-Lym – stan emocjonalny</td> <td>2*</td> </tr> <tr> <td>FACT-Lym – funkcjonowanie</td> <td>2,5 (zakres 2; 3)</td> </tr> <tr> <td>FACT-Lym LymS (objawy chłoniaka)</td> <td>3 (zakres 2,9; 5,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*wskazany MID należy traktować jako wstępny, ponieważ może zostać zmieniony w oparciu o przyszłe badania</p> <p>**wynik FACT-Lym TOI (indeks wyników badania) stanowi sumę wyników dla podskal dotyczących sprawności fizycznej, funkcjonowania i objawów chłoniaka</p> <p>Źródło: LOTIS-2 (Spira 2022)</p>	Skala/podskala	MID	EQ-5D-5L VAS	7	FACT-Lym ogółem	7 (zakres 6,5; 11,2)	FACT-G (kwestionariusz ogólny)	3 (zakres 3; 7)	FACT-Lym TOI (indeks wyników badania)**	6 (zakres 5,5; 11)	FACT-Lym – sprawność fizyczna	2,5 (zakres 2; 3)	FACT-Lym – funkcjonowanie społeczne/rodzinne	Brak danych	FACT-Lym – stan emocjonalny	2*	FACT-Lym – funkcjonowanie	2,5 (zakres 2; 3)	FACT-Lym LymS (objawy chłoniaka)	3 (zakres 2,9; 5,4)
Skala/podskala	MID																				
EQ-5D-5L VAS	7																				
FACT-Lym ogółem	7 (zakres 6,5; 11,2)																				
FACT-G (kwestionariusz ogólny)	3 (zakres 3; 7)																				
FACT-Lym TOI (indeks wyników badania)**	6 (zakres 5,5; 11)																				
FACT-Lym – sprawność fizyczna	2,5 (zakres 2; 3)																				
FACT-Lym – funkcjonowanie społeczne/rodzinne	Brak danych																				
FACT-Lym – stan emocjonalny	2*																				
FACT-Lym – funkcjonowanie	2,5 (zakres 2; 3)																				
FACT-Lym LymS (objawy chłoniaka)	3 (zakres 2,9; 5,4)																				
	Profil bezpieczeństwa																				
Bezpieczeństwo	<p>Według <i>Cochrane Handbook</i> [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p>																				

Punkt końcowy	Definicja Badanie LOTIS-2
	<p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. <p>Kierunek zmian: Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Istotność kliniczna: Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

3.7.3. Badania pierwotne dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT

[Redacted text block]

3.7.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10 [Redacted footnote text]

11 [Redacted footnote text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 6.

Terapia	
Pola-BR	
Tafa-Len	
CIT/CT	

3.7.3.2. Punkty końcowe

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.4. Badania pierwotne dla CAR-T

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r. analiza została uzupełniona o badania dla terapii CAR-T.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 17 badań dla terapii CAR-T stosowanych u chorych z R/R DLBCL/HGBCL w ≥ 3 . linii leczenia, w tym:

- 4 badania oceniające efektywność kliniczną Tisa-cel: *Ahmed 2023*, *Iacoboni 2021*, *Nasta 2022*, *JULIET* (publikacja *Schuster 2021*);
- 6 badań oceniających efektywność kliniczną Axi-cel: *Grana 2021*, *CIBMTR* (publikacja *Jacobson 2022*), *ZUMA-1* (publikacja *Neelapu 2023*), *Nastoupil 2020*, *CIBMTR* (publikacja *Shadman 2022*), *Spanjaart 2023*;
- 7 badań oceniających efektywność kliniczną zarówno Tisa-cel, jak i Axi-cel 7: *GELTAMO-GETH-TC* (publikacja *Bastos-Oreiro 2022*), *GLA-DRST* (publikacja *Bethge 2022*), *Bücklein 2023* (publikacja *Bucklein 2023*), *NCCP* (publikacja *Kuhnl 2022*), *Kwon 2023*, *Riedell 2022*, *Sesques 2020*.

3.7.4.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

W przypadku badań dla Tisa-cel, trzy z nich stanowiły badania retrospektywne – badania *Ahmed 2023*, *Iacoboni 2021* były prowadzone w wielu ośrodkach, podczas gdy badanie *Nasta 2022* w jednym ośrodku, zlokalizowanym w USA. Badanie *JULIET* było jednoramiennym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy II.

Wśród 6 badań dla Axi-cel, badanie *ZUMA-1* to jednoramienne, długookresowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy I/II. Wszystkie pozostałe badania z wyjątkiem prospektywnego *CIBMTR* (publikacja *Jacobson 2022*) miały charakter retrospektywny. Ponadto badanie *Grana 2021* jako jedyne było prowadzone w 1 ośrodku, podczas gdy pozostałe były badaniami wieloośrodkowymi.

Wśród badań dla Tisa-cel oraz Axi-cel wszystkie badania miały charakter retrospektywny oraz – z wyjątkiem badania *Sesques 2020* – odbywały się w wielu ośrodkach badawczych.

Mediana okresu obserwacji we włączonych badaniach wynosiła co najmniej 5,7 miesięcy, a w znacznej części badań wynosiła co najmniej 12 miesięcy. W zestawieniu znalazły się ponadto dwa badania długookresowe – *ZUMA-1*, dla którego mediana okresu obserwacji wynosiła 63,1 miesiąca oraz badanie *JULIET*, dla którego wynosiła 40,3 miesiąca.

Populacja chorych włączonych do badań cechuje się wysoką homogenicznością. Włączano chorych powyżej 18 r.ż., a we wszystkich badaniach odnotowano nieznaczną przewagę mężczyzn. Badania obejmowały zróżnicowaną liczbę chorych, przy czym w większości z nich uczestniczyło powyżej 100 chorych. Mediana wieku w badaniach wynosiła od 54 do 69 lat.

Wszystkie włączone badania obejmowały chorych z chorobą oporną lub nawrotową. Ponadto, większość badań obejmowała chorych z dobrym stanem sprawności, wynik ECOG 0 lub 1 zgłaszano u ponad 80% chorych w większości badań (14 z 17), w badaniu *Sesques 2020* odsetek chorych z wynikiem ECOG 0 lub 1 wynosił 67% w grupie leczonej Tisa-cel oraz 75% w grupie leczonej Axi-cel. W dwóch pozostałych badaniach nie podano informacji o odsetku. Warto zwrócić uwagę, że wyłącznie w 3 badaniach (*ZUMA-1*, *JULIET* oraz *NCCP*) populacja została ograniczona do chorych z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1), podczas gdy pozostałe, dopuszczały włączenie chorych w gorszym stanie sprawności.

W większości badań raportowano również obecność dużej masy nowotworu. Między badaniami zaobserwowano znaczną rozbieżność w odniesieniu do częstości występowania dużej masy guza (od 7,8% do 78,4% raportowanych przypadków), aczkolwiek liczba chorych z dużą masą guza nie przekraczała 50%. Informacji dotyczącej masy guza nie zgłoszono w przypadku 8 badań.

Z kolei wynik IPI (międzynarodowy wskaźnik prognostyczny) zgłoszono jedynie w 8 badaniach. Częstość raportowania wyniku IPI ≤ 2 w tych badaniach zawiera się w zakresie od 27% do 53%.

We większości włączonych w ramach przeglądu badaniach chorzy otrzymali uprzednio ≥ 2 linie terapii. Jedynie w badaniu *GLA-DRST* nie zgłoszono liczby wcześniejszych linii terapii, przy czym należy podkreślić, że ≥ 3 linie w wywiadzie zgłoszono u 67% chorych z grupy Axi-cel i 74% chorych z grupy Tisa-cel. W odniesieniu do odsetka chorych z ≥ 3 wcześniejszymi liniami terapii w wywiadzie obserwowano znaczne rozbieżności między badaniami. Odsetek

chorych z ≥ 3 liniami leczenia w wywiadzie obejmował od 26% do nawet 89% chorych, przy czym należy podkreślić że u bardziej przeleczonych chorych rokowanie jest gorsze, a skuteczność zastosowanej terapii może być gorsza w porównaniu do skuteczności obserwowanej u chorych z mniejszą liczbą uprzednich linii w wywiadzie.

Badania były także zróżnicowane pod względem podejścia do włączan ≥ 3 linie w wywiadzie i chorych z wcześniejszym leczeniem chemioterapią i przeszczepieniem komórek w wywiadzie. Włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT było dozwolone w przypadku wszystkich badań dla Tisa-cel, przy czym dla badania *JULIET* dozwolone było włączanie chorych z nawrotem po auto-HSCT, brakiem kwalifikacji lub brakiem zgody na auto-HSCT. W przypadku badań dla Axi-cel włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT było dozwolone w przypadku wszystkich badań z wyjątkiem badania *CIBMTR* (*Shadman 2022*), w którym chorzy z grupy CAR-T z auto-HSCT w wywiadzie byli wykluczani z analizy. W przypadku badań dla Tisa-cel i Axi-cel, w każdym przypadku dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT. Informacja nt. chemioterapii w wywiadzie nie była dostępna dla większości badań. W przypadku 3 badań dla Tisa-cel oraz Axi-cel tj. *Sesques 2020*, *GLA-DRST* oraz *GELTAMO-GETH-TC* informowano, iż do badań włączano chorych opornych na chemioterapię lub wprost wymieniano schematy, jakie stosowano w przypadku tych chorych np. dla badania *Sesques 2020* włączano chorych z CHOP/EPOCH, ifosfamidem-etopozydem, lenalidomidem, VIM lub schematami opartymi na platynie w wywiadzie. Wśród badań dla Tisa-cel informacja nt. chemioterapii w wywiadzie była dostępna dla badania *JULIET*, do którego włączano chorych u których nawrót choroby był obecny pomimo zastosowania rytuksymabu i antracyklin oraz w przypadku badania *Nasta 2022*, do którego włączano chorych leczonych uprzednio chemioterapią cytotoksyczną, inhibitorem kinazy, przeciwciałem monoklonalnym, radioterapią, koniugatem przeciwciało-lek. W przypadku badania *ZUMA-1* dla Axi-cel 89% chorych otrzymało wcześniejsze terapie oparte na platynie.

Ze względu na różnice w metodyce i charakterystyce chorych przeprowadzenie porównania z dopasowaniem populacji wiązałoby się z licznymi ograniczeniami i mogłoby być obciążone znacznym ryzykiem błędu. W celu porównania LON vs CAR-T zdecydowano ostatecznie o prostym zestawieniu wyników.

Tabele zawierające szczegółową charakterystykę wszystkich badań włączonych do analizy, stanowiącą równocześnie ocenę homogeniczności zaprezentowano w załączniku 12.8.3.

3.7.4.2. Punkty końcowe

W ramach zestawienia wyników ocenie poddano kluczowe z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa LON względem komparatorów punkty końcowe:

- OS;
- PFS;
- ORR;
- CR.

Parametr OS był oceniany we wszystkich badaniach, natomiast definicje OS były raportowane w większości badań jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Definicje PFS zostały uznane za porównywalne we wszystkich analizowanych badaniach z wyjątkiem badań *ZUMA-1*, *Grana 2021*, *Nestoupil 2020* oraz *Nasta 2022*, w których, pomimo oceny tego punktu końcowego, nie informowano o jego definicji. W pozostałych badaniach, PFS był definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpiło szybciej.

Odpowiedź na leczenie określano za pomocą parametrów ORR oraz CR – ORR definiowano jedynie w 3 badaniach tj. *CIBMTR (Jakobson 2022)*, *Spanjaart 2023* oraz *Schuster 2021*. W przypadku pozostałych badań ORR był oceniany (z wyjątkiem badania *CIBMTR* publikacji *Shadman 2022*), jednakże nie przedstawiono w tych badaniach definicji punktu końcowego. W przypadku badania *JULIET* odpowiedź na leczenie była interpretowana przez niezależną centralną komisję jako osiągnięcie CR lub PR, natomiast w przypadku badań *CIBMTR (Jakobson 2022)* oraz *Spanjaart 2023* jako najlepsza uzyskaną odpowiedź w dowolnym momencie trwania badania.

Interpretację i określenie istotności klinicznej dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, natomiast definicje punktów końcowych z poszczególnych badań przedstawiono w rozdziale 12.8.2.4.

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.8.1. Plan analizy statystycznej w badaniu LOTIS-2

Badanie LOTIS-2 zostało zaprojektowane w celu sprawdzenia hipotezy zerowej, zgodnie z którą ogólny odsetek odpowiedzi według centralnej oceny wyniósłby $\leq 20\%$, hipoteza alternatywna, zakłada że ogólny odsetek odpowiedzi wyniósłby 40% (wartość istotna klinicznie). Wielkość próby obejmująca 140 chorych umożliwiła uzyskanie ponad 99% mocy statystycznej, aby osiągnąć dwustronny poziom istotności 0,05 i zapewniła wystarczającą wielkość populacji do przeprowadzenia wiarygodnej analizy bezpieczeństwa. Pierwotne analizy oceniające aktywność przeciwnowotworową i bezpieczeństwo interwencji badanej przeprowadzono w populacji leczonej lonkastuksymabem tezyryny, gdy okres obserwacji wszystkich chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie wynosił co najmniej 6 miesięcy po początkowej udokumentowanej odpowiedzi. Analizy oceniające aktywność przeciwnowotworową i bezpieczeństwo interwencji badanej przeprowadzono z wykorzystaniem programu SAS, wersja 9.4. Chorych, którzy nie osiągnęli CR lub PR uznano za nieodpowiadających na leczenie, w tym chorych z SD lub PD, z brakującymi informacjami lub z najlepszą ogólną odpowiedzią określoną jako SD przez mniej niż 35 dni po pierwszej dawce badanego leku.

3.8.2. Analiza MAIC

3.8.2.1. Metodyka porównania MAIC

Analiza MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) stanowi metodę porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z różnic w charakterystyce populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych chorych (IPD) dla przynajmniej dla jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora [AOTMiT 2019].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę MAIC wykonano zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi porównań pośrednich skorygowanych o populację [Phillippo 2016, Phillippo 2018].

Dokument techniczny NICE dotyczący dostosowania populacji wskazuje, że należy dokładnie rozważyć wybór zmiennych, które mają zostać dopasowane, ponieważ włączenie zbyt wielu zmiennych zmniejszy efektywną wielkość próby, zaburzy precyzję oszacowania, a nieuwzględnienie istotnych zmiennych może spowodować błędne oszacowania. Dopasowanie populacji wg czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu za pomocą ważenia wyniku skłonności (ang. *propensity score weighting*) powoduje redukcję błędów systematycznych tylko w sytuacji, gdy nie istnieją inne nieobserwowane lub niekontrolowane modyfikatory efektu [Phillippo 2016, Phillippo 2018].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 7.

[Redacted text block]

3.8.2.2. Punkty końcowe uwzględnione w analizie MAIC

[Redacted text block]



3.8.2.3. Interpretacja wyników

Skuteczność analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując parametry HR oraz RD.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
HR	Obliczony w ramach analizy MAIC.	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
RR	Nie obliczany.	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.
OR	Obliczony w ramach analizy MAIC.	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej

Interpretacja wyników

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego, wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego pozytywnego punktu końcowego w grupie badanej

jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w czasie obserwacji), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie obserwacji) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie obserwacji parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

3.9. Ekstrakcja danych

3.9.1. LOTIS-2

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 spośród wskazanych analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Zynlonta®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5. W analizie uwzględniono następujące kluczowe punkty końcowe:
 - odpowiedź na leczenie zgodnie z klasyfikacją Lugano (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie);
 - przeżycie całkowite (czas przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwo utrzymania OS);
 - przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby, prawdopodobieństwo utrzymania PFS);
 - przeżycie wolne od nawrotu choroby (czas przeżycia wolnego od nawrotu, prawdopodobieństwo utrzymania przeżycia wolnego od nawrotu choroby, przeżycie wolne od nowego leczenia przeciwnowotworowego);
 - jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L (zmiana wyniku wg EQ-5D-5L, częstość zmiany wyniku wg EQ-5D-5L);
 - jakość życia w oparciu o kwestionariusz FACT-Lym (zmiana wyniku wg FACT-Lym, wynik nasilenia poszczególnych objawów chłoniaka wg Lym, ocena tolerancji leczenia);
 - profil bezpieczeństwa;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.10);
- wyniki dla podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii CAR-T zaprezentowano w rozdziale 4.6. Dane dla tej podgrupy były dostępne dla krótszej daty odcięcia DCO: 6.04.2020, które ekstrahowano w oparciu o publikację *LOTIS-2 (Caimi 2021a)*. Wyniki dla wskazanej podgrupy są istotne pod względem pozycjonowania lonkastuksymabu tezyryny w obecnym schemacie terapeutycznym;
- wyniki w części głównej analizy przedstawiono dla populacji obejmującej chorych na R/R DLBCL, w tym DLBCL NOS, HGBCL oraz PMBCL. W związku z tym, że populacja

[Redacted text block]

3.9.3. Zestawienie LON vs CAR-T

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [Redacted] według następujących zasad:

- w analizie uwzględniono wyniki dla najdłuższych dostępnych dat odcięcia;
- analizę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: OS, PFS, CR oraz ORR, profil bezpieczeństwa.

4. Ocena skuteczności lonkastuksymabu tezyryny

Skuteczność lonkastuksymabu tezyryny (LON) została oceniona na podstawie wyników jednoramiennego badania *LOTIS-2*.

Populacja ogółem obejmuje chorych na:

- DLBCL NOS – 128 (88,3%) chorych;
- HGBCL – 10 (6,9%) chorych;
- PMBCL – 7 (4,8%) chorych.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- OS – przeżycie całkowite;
- PFS – przeżycie wolne od progresji;
- RFS – przeżycie wolne od nawrotu;
- jakość życia.

Dane przedstawiono dla następujących dat odcięcia (DCO):

- DCO: 15.09.2022 r. – mediana OBS: 7,8 mies. (zakres: 0,3; 42,6 mies.) – analiza końcowa;
- DCO: 01.03.2021 r. – mediana OBS 7,8 mies. (zakres: 0,3; 31,0 mies.);
- DCO: 6.04.2020 – mediana OBS 7,8 mies. (zakres: b/d).

W zależności od daty odcięcia, minimalny okres obserwacji różnił się i wynosił on dla DCO 6.04.2020 r. co najmniej 6 miesięcy, a dla DCO: 01.03.2021 r. i DCO: 15.09.2022 r. co najmniej 12 miesięcy.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

4.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *LOTIS-2* wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią (BOR), tj. całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową

odpowiedzią (PR) zgodnie z klasyfikacją Lugano z 2014 r., określoną na podstawie oceny centralnej, stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy.

Wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CR) zdefiniowany jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią (BOR), tj. całkowitą odpowiedzią (CR), stanowił drugorzędowy punkt końcowy.

W badaniu u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie tkanek miękkich, oceniano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami Lugano z 2014 roku. W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR);
- odpowiedź całkowita (CR);
- odpowiedź częściowa (PR);
- stabilizacja choroby (SD);
- progresja choroby (PD);
- odpowiedź niemożliwa do oceny.

U wszystkich chorych raportowaną w badaniu odpowiedź zgłaszano jako najlepszą ogólną odpowiedź (BOR). Zatem wszystkie odpowiedzi zaprezentowane w niniejszej analizie odnoszą się do BOR.

Odpowiedź została oceniona przez centralną niezależną komisję (CIR) lub przez badacza (IA). Najlepszą ogólną odpowiedź w postaci ustabilizowania choroby można było uzyskać dopiero po uczestnictwie chorego w badaniu przez co najmniej 35 dni po podaniu pierwszej dawki LON. Jakakolwiek ocena choroby wskazująca na stabilizację choroby przed tym punktem czasowym została uznana za niemożliwą do oceny odpowiedzi, jeśli żadna ocena po tym punkcie czasowym nie była dostępna.

Dodatkowo raportowano czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi CR lub PR.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

4.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Wyniki dla DCO 15.09.2022 wskazują, że częstość występowania najlepszej odpowiedzi ORR oraz CR wg CIR wyniósł w populacji ogółem odpowiednio 48,3% oraz 24,8%.

Należy podkreślić, że w przypadku R/R DLBCL o wysokim stopniu złośliwości, częstość występowania CR stanowi potencjalny zastępczy punkt końcowy PFS, który uważa się za klinicznie istotny.

Wśród chorych, którzy osiągnęli CR, ok. 44% i 31% nie doświadczyło zdarzenia odpowiednio przez ≥ 1 rok i ≥ 2 lata.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki

Tabela 9.
Częstość występowania BOR

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	LON	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie – ocena CIR					
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	ORR – pierwszorzędowy punkt końcowy	Ogółem	70 (48,3)	145
		CR– drugorzędowy punkt końcowy		36 (24,8)	
		CR bez zdarzenia przez ≥ 1 rok	Chorzy z CR	16 (44,4)	36
		CR bez zdarzenia przez ≥ 2 lata		11 (30,6)	

4.1.2. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi

Dla DCO:15.09.2022 prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi CR lub PR przez 12 i 24 miesiące wyniosło odpowiednio ok. 55% i 45%. W przypadku chorych z CR prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 1 rok wyniosło niemal 83%, a przez 2 lata około 72%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	Punkt końcowy	LON	
				Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi					
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Ogółem	Utrzymanie odpowiedzi w czasie 12 miesięcy	54,7 (37,9; 68,8)	70
			Utrzymanie odpowiedzi w czasie 24 miesięcy	44,6 (27,9; 60,0)	
		CR	Utrzymanie odpowiedzi w czasie 12 miesięcy	82,8 (59,9; 93,3)	36
			Utrzymanie odpowiedzi w czasie 24 miesięcy	72,4 (48,1; 86,8)	

4.1.3. Zdarzenia *time-to-event* – odpowiedź na leczenie

Dla DCO:15.09.2022 mediana DOR u chorych z ORR wyniosła 13,37 mies., u chorych z CR nadal nie została osiągnięta, a u chorych z PR wyniosła 5,68 mies.

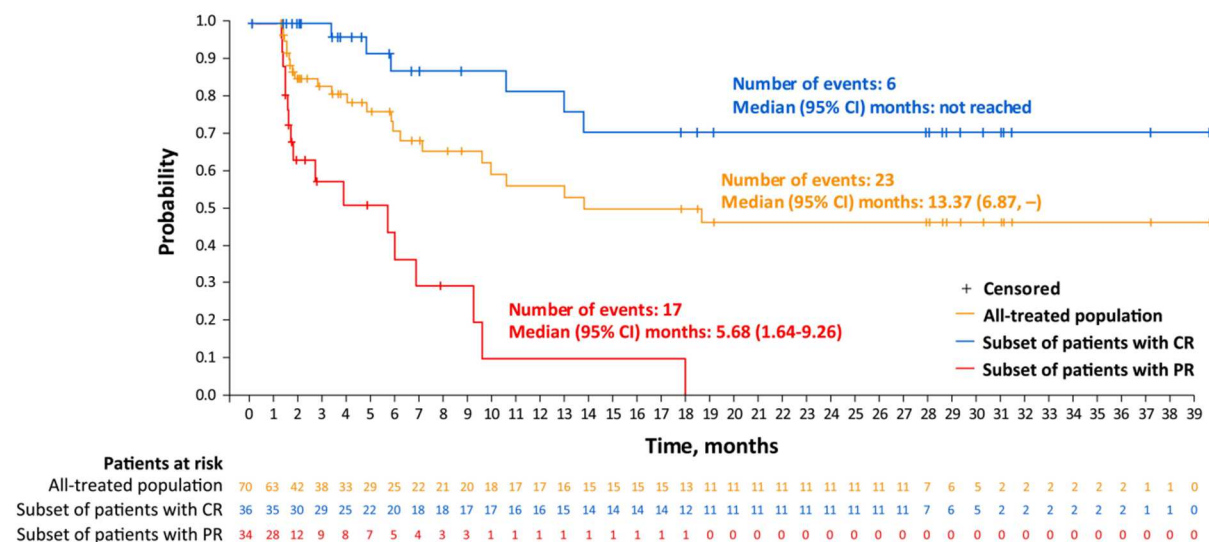
U chorych mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi CR lub PR wyniosła 41 dni, co oznacza, odpowiedź na leczenie u połowy chorych wystąpiła już po pierwszej lub drugiej dawce leku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Zdarzenia *time-to-event* – odpowiedź na leczenie

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	LON	
			Mediana (95% CI)	N
DOR [mies.]				
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Chorzy z ORR	13,37 (6,87; n/o)	70
		Chorzy z CR	n/o	36
		Chorzy z PR	5,68 (1,64; 9,26)	34
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi CR lub PR [dni]				
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Chorzy z CR lub PR	41,0 (zakres: 35; 247)	70
		Chorzy z CR	42,0 (zakres: 36; 247)	36

Rysunek 4.
Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR wg BOR, DCO: 15.09.2022



Źródło: LOTIS-2 (Caimi 2023)

4.2. Przeżycie całkowite

4.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło w badaniu LOTIS-2 drugorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

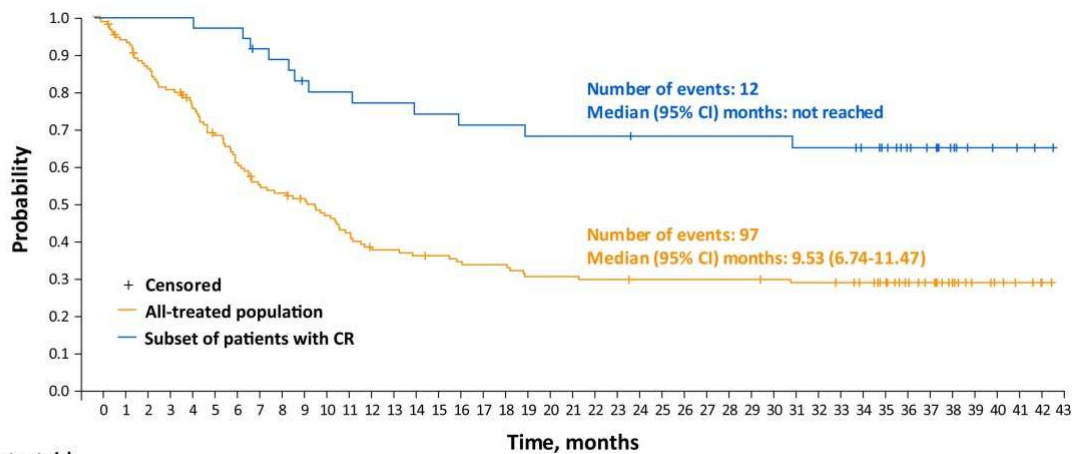
Dla DCO:15.09.2022 mediana OS w populacji ogółem wynosiła ok. 9,5 miesiąca, natomiast w populacji z CR nie została osiągnięta. Warto zwrócić uwagę na przebieg krzywej Kaplana-Meiera, zarówno w populacji ogółem, jak i podgrupie chorych z CR, krzywa zaczyna się wypłaszczać, co wskazuje na utrzymywanie się OS przez kolejne miesiące.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 12.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	LON	
			Mediana (95% CI)	N
OS [mies.]				
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Ogółem	9,53 (6,74; 11,47)	145
		Chorzy z CR	n/o	36
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:1.03.2021	Ogółem	9,53 (6,93; 11,47)	145

Rysunek 5.
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, DCO: 15.09.2022



Patients at risk	
All-treated population	145 136 126 115 110 98 89 78 72 68 63 56 51 48 47 45 44 42 42 40 38 38 37 37 36 36 36 36 36 36 35 35 34 34 32 29 24 20 14 9 7 5 3 0
Subset of patients with CR	36 36 36 36 36 35 35 33 31 29 27 27 26 26 26 25 25 24 24 24 23 23 23 23 22 22 22 22 22 22 22 21 21 20 18 14 12 8 4 3 3 1 0

Źródło: LOTIS-2 (Caimi 2023)

4.2.2. Prawdopodobieństwo utrzymania OS

Dla DCO:15.09.2022 prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 12 i 24 miesiące wyniosło odpowiednio 39% i ok. 30%. W przypadku chorych z CR prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 1 rok wyniosło ok. 77%, a przez 2 lata ok. 68%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 13.
Prawdopodobieństwo utrzymania OS

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	Punkt końcowy	LON	
				Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo utrzymania OS					
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Ogółem	Utrzymanie OS w czasie 12 miesięcy	39,0 (30,7; 47,1)	145
			Utrzymanie OS w czasie 24 miesięcy	29,5 (22,0; 37,4)	
		CR	Utrzymanie OS w czasie 12 miesięcy	77,1 (59,4; 87,9)	36
			Utrzymanie OS w czasie 24 miesięcy	68,2 (50,0; 81,0)	

4.3. Przeżycie wolne od progresji

4.3.1. Czas przeżycia wolnego od progresji

Przeżycie wolne od progresji (PFS) stanowiło w badaniu LOTIS-2 drugorzędowy punkt końcowy. PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do nawrotu, progresji choroby lub zgonu.

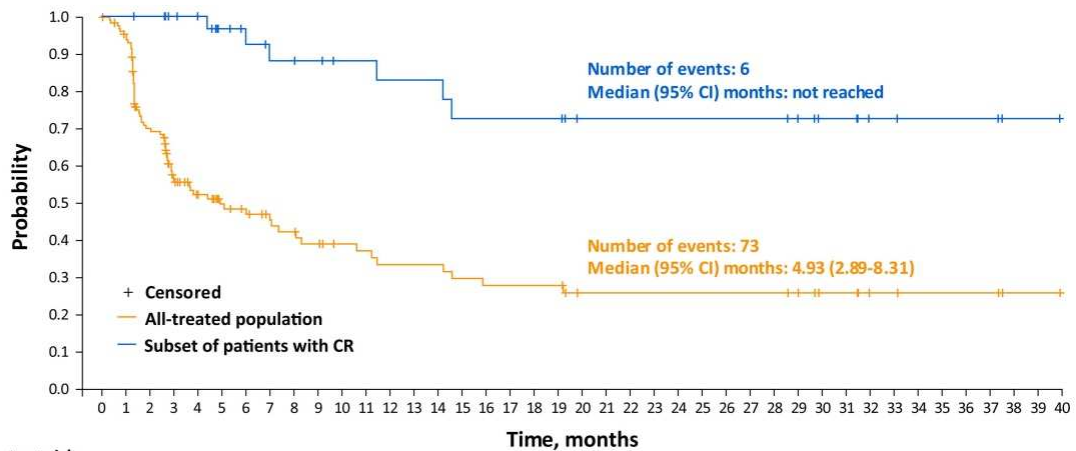
Dla DCO:15.09.2022 mediana PFS wynosiła ok. 4,9 miesiąca. Warto zwrócić uwagę na przebieg krzywej Kaplana-Meiera, zarówno w populacji ogółem, jak i podgrupie chorych z CR, krzywa zaczyna się wypłaszczać, co wskazuje na utrzymywanie się PFS przez kolejne miesiące.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Czas przeżycia wolnego od progresji

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	LON	
			Mediana (95% CI)	N
PFS [mies.]				
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Ogółem	4,93 (2,89; 8,31)	145
		Chorzy z CR	n/o	36

Rysunek 6.
Krzywa Kaplan-Meiera dla PFS, DCO: 15.09.2022



Patients at risk

Time, months	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
All-treated population	145	124	85	56	46	37	34	29	27	24	21	20	18	18	16	15	15	15	15	15	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	7	7	4	4	3	3	3	3	1	1	0
Subset of patients with CR	36	36	35	32	31	25	23	20	20	19	17	17	16	16	16	14	14	14	14	14	14	11	11	11	11	11	11	11	11	10	7	7	4	4	3	3	3	3	1	1	0

Źródło: LOTIS-2 (Caimi 2023)

4.3.2. Prawdopodobieństwo utrzymania PFS

Dla DCO:15.09.2022 prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 12 i 24 miesiące wyniosło odpowiednio ok. 34% i ok. 26%. W przypadku chorych z CR prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 1 rok wyniosło ok. 83%, a przez 2 lata ok. 73%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo utrzymania PFS

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	Punkt końcowy	LON	
				Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo utrzymania PFS					
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Ogółem	Utrzymanie PFS w czasie 12 miesięcy	33,5 (23,3; 44,0)	145
			Utrzymanie PFS w czasie 24 miesięcy	25,9 (16,2; 36,7)	
		CR	Utrzymanie PFS w czasie 12 miesięcy	82,9 (60,0; 93,3)	36
			Utrzymanie PFS w czasie 24 miesięcy	72,5 (48,2; 86,8)	

4.4. Przeżycie wolne od nawrotu

4.4.1. Czas przeżycia wolnego od nawrotu

Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) stanowiło w badaniu *LOTIS-2* drugorzędowy punkt końcowy.

RFS zdefiniowano jako czas od wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu.

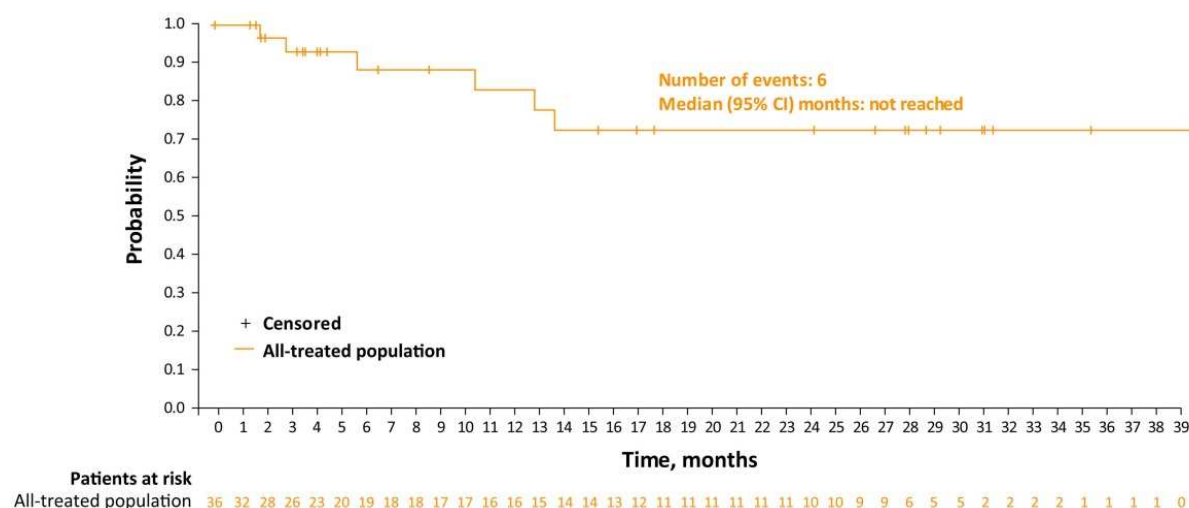
Dla DCO: 15.09.2022 mediana RFS w populacji chorych z CR nie została osiągnięta.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Czas przeżycia wolnego od nawrotu

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	LON	
			Mediana (95% CI)	N
RFS [mies.]				
<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	DCO:15.09.2022	Chorzy z CR	n/o	36

Rysunek 7.
Krzywa Kaplana-Meiera dla RFS, DCO: 15.09.2022



Źródło: *LOTIS-2 (Caimi 2023)*

4.4.2. Prawdopodobieństwo utrzymania RFS

Dla DCO:15.09.2022 prawdopodobieństwo utrzymania RFS przez 12 i 24 miesiące wyniosło odpowiednio ok. 83% i ok. 73%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo utrzymania RFS

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	Punkt końcowy	LON	
				Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo utrzymania RFS					
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	CR	Utrzymanie RFS w czasie 12 miesięcy	83,2 (60,5; 93,5)	36
			Utrzymanie RFS w czasie 24 miesięcy	72,8 (48,5; 87,0)	

4.4.3. Rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego (NLPN)

4.4.3.1. Przeżycie wolne od NLPN

Wśród chorych z CR mediana czasu, przez który chorzy nie stosowali żadnego NLPN po zastosowaniu LON, wyniosła 6,1 miesiąca. Z kolei w podgrupach chorych z CR, którzy pozostali wolni od zdarzeń (ang. *event-free*), tj. utrzymali odpowiedź przez ≥ 1 rok i ≥ 2 lata, mediana wyniosła odpowiednio 24,8 i 27,7 miesiąca.

Żaden z 11 chorych z CR, u których nie wystąpiły zdarzenia przez ≥ 2 lata, nie otrzymał NLPN. Wszystkich 11 chorych zostało ocenianych z powodu przerwania przez nich udziału w badaniu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 18.
Czas przeżycia wolnego od NLPN

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	LON	
			Mediana (zakres)	N
Przeżycie wolne od NLPN [mies.]				
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Chorzy z CR ogółem	6,1 (1,0; 37,5)	36
		Chorzy z CR bez zdarzenia przez ≥ 1 rok	24,8 (3,4; 37,5)	16
		Chorzy z CR bez zdarzenia przez ≥ 2 lata	27,7 (20,7; 37,5)	11

Najczęstszą przyczyną cenzurowania danych u chorych z CR ogółem było przerwanie badania u 15 (41,7%) chorych, a następnie przeszczepienie u 10 (27,8%) chorych. U pięciu (13,9%) chorych dane ocenzurowano z powodu rozpoczęcia NLPN innego niż przeszczepienie. U trzech (8,3%) chorych stwierdzono progresję choroby i zgon.

4.5. Jakość życia

Wyniki zgłaszane przez chorych (PRO) mierzono za pomocą kwestionariusza dotyczącego jakości życia (EQ-5D-5L) oraz kwestionariusza dotyczącego funkcjonalnej oceny terapii nowotworowej dla chłoniaka (FACT-Lym) na początku badania (cykl 1., dzień 1. przed podaniem dawki), w dniu 1. każdego kolejnego cyklu leczenia oraz na wizycie kończącej leczenie. Oba kwestionariusze są szeroko stosowane i stanowią zwalidowane narzędzie do oceny jakości życia.

Zmiana wyników dotyczących jakości życia względem wartości początkowej stanowiła w badaniu LOTIS-2 drugorzędowy punkt końcowy.

W zestawie analiz PRO wynik na wizycie początkowej z co najmniej jednym wynikiem po wizycie początkowej był dostępny w przypadku 130 chorych. Wskaźnik wypełnienia kwestionariuszy wśród chorych leczonych podczas każdej wizyty wynosił $\geq 92\%$ w przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L oraz $\geq 88\%$ w przypadku kwestionariusza FACT-Lym do C9D1 (24 tygodnie po pierwszej dawce w C1D1).

Szczegółowe dane dotyczące odsetka chorych, którzy wypełnili kwestionariusze EQ-5D-5L i FACT-Lym według wizyty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusze EQ-5D-5L i FACT-Lym według wizyty

Wizyta	EQ-5D-5L n/N* (%)	FACT-Lym n/N* (%)
Wizyta początkowa	141/145 (97,2)	136/145 (93,8)
C2D1 (dzień 1. cyklu 2.)	115/120 (95,8)	112/120 (93,3)
C3D1 (dzień 1. cyklu 3.)	81/87 (93,1)	78/87 (89,7)
C4D1 (dzień 1. cyklu 4.)	63/68 (92,6)	61/68 (89,7)
C5D1 (dzień 1. cyklu 5.)	46/49 (93,9)	43/49 (87,8)
C6D1 (dzień 1. cyklu 6.)	34/36 (94,4)	34/36 (94,4)
C7D1 (dzień 1. cyklu 7.)	29/29 (100,0)	28/29 (96,6)
C8D1 (dzień 1. cyklu 8.)	23/25 (92,0)	22/25 (88,0)
C9D1 (dzień 1. cyklu 9.)	20/20 (100,0)	20/20 (100,0)
C10D1 (dzień 1. cyklu 10.)	12/14 (85,7)	12/14 (85,7)
C11D1 (dzień 1. cyklu 11.)	9/11 (81,8)	9/11 (81,8)
C12D1 (dzień 1. cyklu 12.)	8/11 (72,7)	8/11 (72,7)
C13D1 (dzień 1. cyklu 13.)	6/7 (85,7)	6/7 (85,7)

*N określa liczbę chorych leczonych na danej wizycie. Po cyklu 13. leczonych było mniej niż 5 chorych – wizyty, na których leczono mniej niż 5 chorych nie zostały uwzględnione w analizie dotyczącej jakości życia

4.5.1. EQ-5D-5L

Ogólną ocenę jakości życia przedstawiono w oparciu o wyniki wizualnej skali analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-5L, gdzie wynik 100 oznacza najlepszy a wynik 0 najgorszy stan zdrowia. Wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.5.1.1. Zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS

Zmianę względem wartości początkowej oszacowano podczas C2D1 oraz C9D1 wraz z 95% przedziałami ufności. Oszacowano również współczynnik kierunkowy dla zmiany wyniku na poszczególnych cyklach.

Średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS w porównaniu z wartością wyjściową wskazuje na tendencję do poprawy ogólnego stanu zdrowia w całej populacji w czasie badania. Średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS wynosiła powyżej 0 począwszy od C3D1 i osiągnęła MID wynoszącą 7 punktów w cyklu 8. Pomimo, że wielkość próby znacznie się zmniejszyła w porównaniu z wartością początkową, pozostali chorzy po cyklu 9. mieli jeszcze wyższą

średnią zmianę wyniku EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej. Korzyści widoczne były już po 2 cyklach leczenia (Rysunek 8).

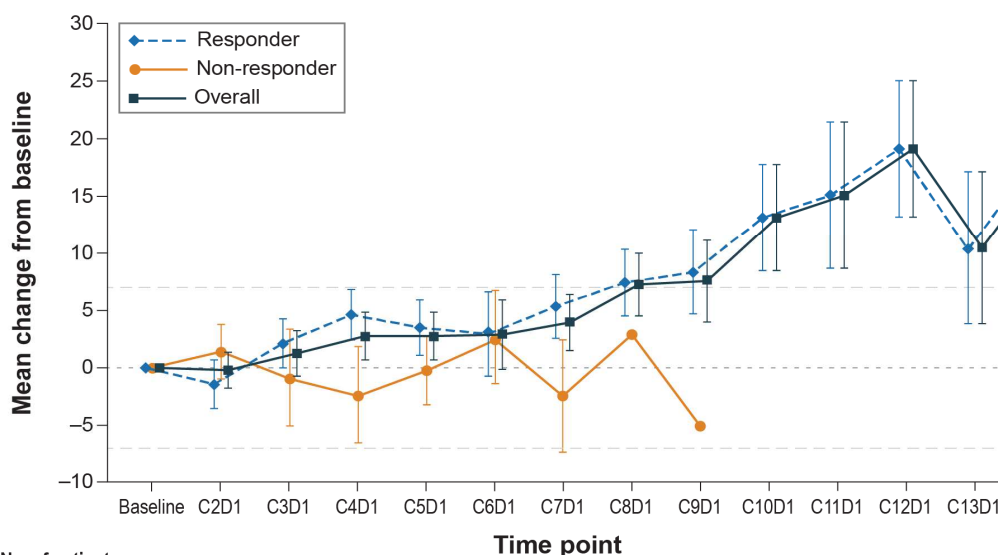
Skorygowana poprawa ogólnego stanu zdrowia według EQ-5D-5L VAS wyniosła 0,65 na cykl ($p=0,001$). W C9D1 skorygowana średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej wyniosła 5,00 ($p=0,003$) i zawierała się w zakresie od 1,75 do 8,25, blisko MID. Dla EQ-5D-5L VAS MID wynosi 7.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	LON	IS
			Zmiana estymowana (95% CI)	
Zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej				
<i>LOTIS-2</i> (Spira 2022)	DCO:6.04.2020	Zmiana w C2D1	0,42 (-2,20; 3,04)	NIE $p=0,749$
		Zmiana w C9D1	5,00 (1,75; 8,25)	TAK $p=0,003$
		Zmiana na cykl	0,65 (0,26; 1,04)	TAK $p=0,001$

Rysunek 8.
Średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej



No. of patients:		Baseline	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1	C7D1	C8D1	C9D1	C10D1	C11D1	C12D1	C13D1
Responder	65	60	55	42	35	27	23	21	19	12	9	8	6	
Non-responder	62	48	21	16	9	6	5	1	1	0	0	0	0	
Overall	127	108	76	58	44	33	28	22	20	12	9	8	6	

Śłupki błędów wskazują \pm błąd standardowy

Źródło: LOTIS-2 (Spira 2022)

4.5.1.2. Częstość zmiany wyniku EQ-5D-5L

Podczas każdej wizyty wyższy odsetek chorych doświadczył znaczącej poprawy niż pogorszenia jakości życia. Od 3. cyklu leczenia ponad 30% chorych konsekwentnie zgłaszało poprawę wyników EQ-5D-5L VAS o co najmniej minimalnie istotną różnicę (MID), co sugeruje, że stosowanie lonkastuksymabu tezyryny wiązało się z korzyściami w zakresie jakości życia już po 2 cyklach leczenia.

Pod względem zmiany wyniku EQ-5D-5L VAS w odniesieniu do wartości początkowej podczas wizyt C2D1-C9D1 (N≥20), więcej chorych wykazało poprawę o ≥MID (ok. 26-45%) niż pogorszenie o ≥MID (ok. 9-26%), a u około połowy chorych (ok. 35-55%) wynik pozostał stabilny.

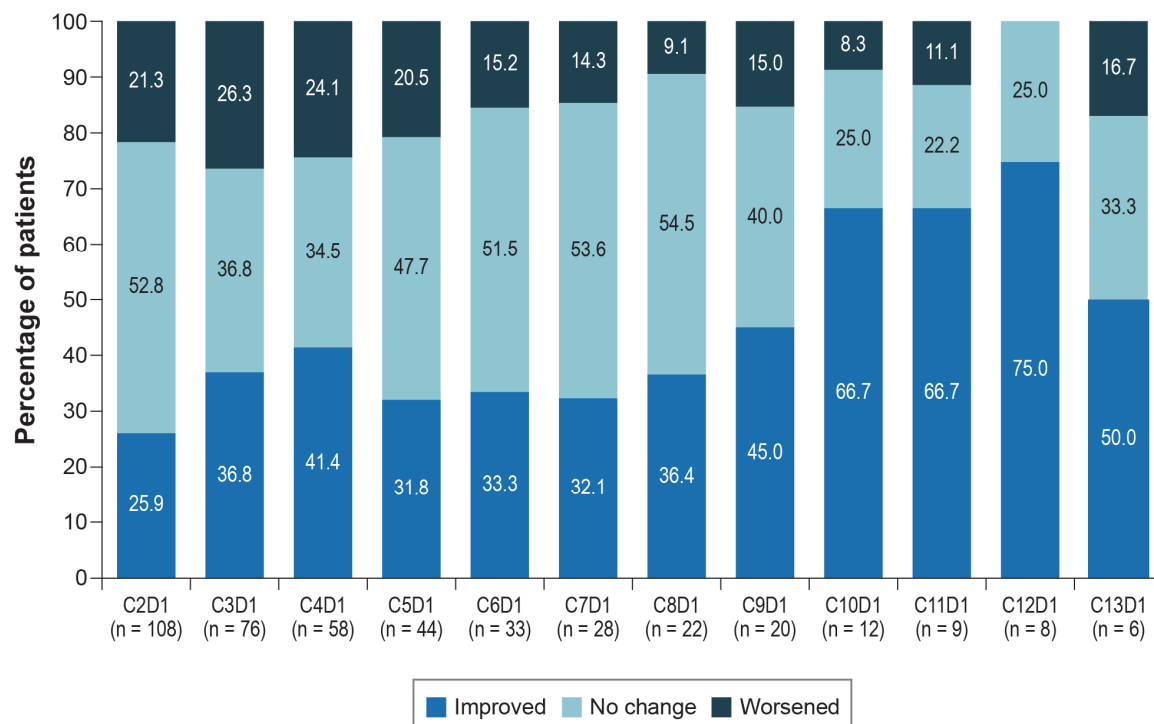
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 21.
Częstość zmiany wyniku EQ-5D-5L

Badanie (publikacja)	DCO	Wizyta	LON			
			n (%)*			N
			Klinicznie znacząca poprawa	Brak zmian	Pogorszenie	
Częstość zmiany wyniku EQ-5D-5L VAS						
LOTIS-2 (Spira 2022)	DCO:6.04.2020	C2D1	28 (25,9)	57 (52,8)	23 (21,3)	108
		C3D1	28 (36,8)	28 (36,8)	20 (26,3)	76
		C4D1	24 (41,4)	20 (34,5)	14 (24,1)	58
		C5D1	14 (31,8)	21 (47,7)	9 (20,5)	44
		C6D1	11 (33,3)	17 (51,5)	5 (15,2)	33
		C7D1	9 (32,1)	15 (53,6)	4 (14,3)	28
		C8D1	8 (36,4)	12 (54,5)	2 (9,1)	22
		C9D1	9 (45,0)	8 (40,0)	3 (15,0)	20
		C10D1	8 (66,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	12
		C11D1	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	9
		C12D1	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	8
		C13D1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	6

*n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

Rysunek 9.
Odsetek chorych z klinicznie znaczącą poprawą, brakiem zmian i pogorszeniem według wizyty



Źródło: LOTIS-2 (Spira 2022)

4.5.2. FACT-Lym

FACT-Lym to specyficzna dla chłoniaka podskala kwestionariusza FACT, składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT-G), kwestionariusza specyficznego dla choroby (FACT-LymS, tj. dla chłoniaka) oraz indeksu wyników badania (FACT-Lym TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcjonowania. Ocenę przeprowadza się w skali od 0 do 4, gdzie 0 = wcale, 1 = trochę, 2 = do pewnego stopnia, 3 = sporo, 4 = bardzo dużo. Zwiększenie wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę jakości życia, a zmniejszenie względem wartości początkowej oznacza pogorszenie jakości życia.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.5.2.1. Zmiana wyniku FACT-Lym

Podczas leczenia LON nie stwierdzono istotnej statystycznie ani istotnej klinicznie różnicy względem wartości początkowej w przypadku wyniku FACT-Lym dla domeny sprawności fizycznej, FACT-Lym TOI, FACT-Lym ogółem. Całkowity wynik FACT-G pozostał względnie stabilny w czasie trwania badania.

Z kolei w przypadku FACT-Lym w domenie funkcjonowania emocjonalnego oraz FACT-Lym LymS (objawy chłoniaka) stwierdzono istotną statystycznie poprawę (zwiększenie) wyniku względem wartości początkowej w C2D1 i/lub C9D1, jednak wielkość zmiany nie była istotna klinicznie.

W przypadku FACT-Lym, w domenie funkcjonowania społecznego/rodzinnego oraz funkcjonowania stwierdzono, istotne statystycznie pogorszenie (obniżenie) wyniku względem wartości początkowej w C9D1, jednak wielkość zmiany nie była istotna klinicznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Zmiana wyniku FACT-Lym

Badanie (publikacja)	DCO	Podskala	Punk końcowy	LON	IS
				Zmiana estymowana (95% CI)	
Zmiana wyniku FACT-Lym względem wartości początkowej					
LOTIS-2 (Spira 2022)	DCO: 6.04.2020	FACT-Lym – sprawność fizyczna	Zmiana w C2D1	-0,24 (-0,95; 0,46)	NIE p=0,494
			Zmiana w C9D1	-0,03 (-0,93; 0,86)	NIE p=0,941
			Zmiana na cykl	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE p=0,606
		FACT-Lym – funkcjonowanie społeczne/rodzinne	Zmiana w C2D1	-0,43 (-1,30; 0,44)	NIE p=0,330
			Zmiana w C9D1	-1,46 (-2,53; -0,38)	TAK p=0,008
			Zmiana na cykl	-0,15 (-0,27; -0,02)	TAK p=0,025
		FACT-Lym – stan emocjonalny	Zmiana w C2D1	0,69 (0,12-1,25)	TAK p=0,018
			Zmiana w C9D1	0,80 (0,08-1,52)	TAK p=0,030

Badanie (publikacja)	DCO	Podskala	Punk końcowy	LON	IS
				Zmiana estymowana (95% CI)	
			Zmiana na cykl	0,02 (-0,08; 0,11)	NIE p=0,738
		FACT-Lym – funkcjonowanie	Zmiana w C2D1	0,32 (-0,64; 1,29)	NIE p=0,506
			Zmiana w C9D1	-1,18 (-2,35; -0,01)	TAK p=0,049
			Zmiana na cykl	-0,21 (-0,35; -0,08)	TAK p=0,002
		FACT-Lym LymS (objawy chłoniaka)	Zmiana w C2D1	1,36 (0,16-2,57)	TAK p=0,027
			Zmiana w C9D1	1,33 (-0,15; 2,81)	NIE p=0,078
			Zmiana na cykl	-0,004 (-0,18; 0,17)	NIE p=0,961
		FACT-G (kwestionariusz ogólny)	Zmiana w C2D1	0,12 (-2,09; 2,32)	NIE p=0,917
			Zmiana w C9D1	-1,79 (-4,50; 0,92)	NIE p=0,194
			Zmiana na cykl	-0,27 (-0,59; 0,05)	NIE p=0,094
		FACT-Lym TOI (indeks wyników badania)	Zmiana w C2D1	0,94 (-1,46; 3,34)	NIE p=0,439
			Zmiana w C9D1	-0,04 (-2,95; 2,87)	NIE p=0,979
			Zmiana na cykl	-0,14 (-0,48; 0,20)	NIE p=0,413
		FACT-Lym ogółem	Zmiana w C2D1	0,93 (-2,10; 3,95)	NIE p=0,546
			Zmiana w C9D1	-0,91 (-4,57; 2,76)	NIE p=0,626
			Zmiana na cykl	-0,26 (-0,68; 0,16)	NIE p=0,224

4.5.2.2. Objawy chłoniaka według FACT-Lym

W ramach oceny jakości życia, za pomocą kwestionariusza FACT-Lym LymS analizowano wyniki związane z objawami chłoniaka.

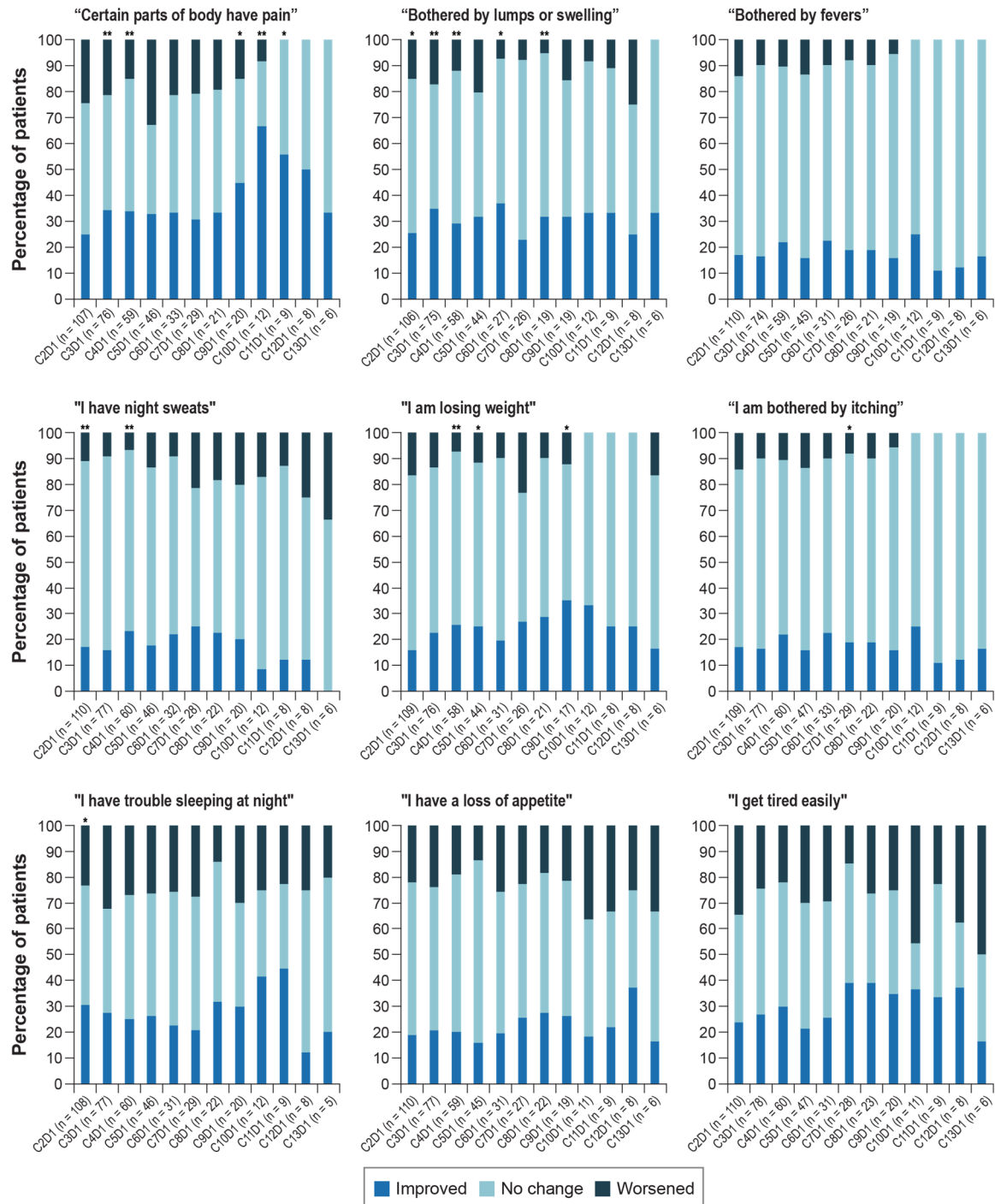
Spośród ocenianych objawów, ból w niektórych częściach ciała, dokuczliwe guzki/obrzęki, problemy ze snem w nocy i zmęczenie („łatwo ulegam zmęczeniu”) były najczęściej zgłaszanymi na początku badania (33-59% chorych określiło nasilenie w zakresie od „do pewnego stopnia” do „bardzo duże”). Większość chorych (≥80%) na początku badania zgłaszała odpowiedź „żadne” lub „trochę” w przypadku pytania o występowanie objawów takich jak gorączka, nocne poty, utrata masy ciała, swędzenie i utrata apetytu [LOTIS-2 (Spira 2022)].

W czasie leczenia więcej chorych zgłosiło poprawę w porównaniu z wartością wyjściową w zakresie bólu, guzków/obrzęków i utraty masy ciała podczas większości wizyt. Wyniki zgłaszane w przypadku gorączki i nocnych potów nie zmieniły się u większości chorych [LOTIS-2 (Spira 2022)].

Swędzenie było jedynym objawem, dla którego więcej chorych doświadczyło pogorszenia wyniku. W przypadku innych objawów (zmęczenie, problemy ze snem i utrata apetytu) nie stwierdzono wyraźnej tendencji do poprawy lub pogorszenia [LOTIS-2 (Spira 2022)].

Szczegółowy rozkład odpowiedzi według cyklu leczenia przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 10.
Odpowiedzi chorych na pytania kwestionariusza FACT-Lym dotyczące objawów chłoniaka



*0,05 < p < 0,10; **p < 0,05.
Źródło: LOTIS-2 (Spira 2022)

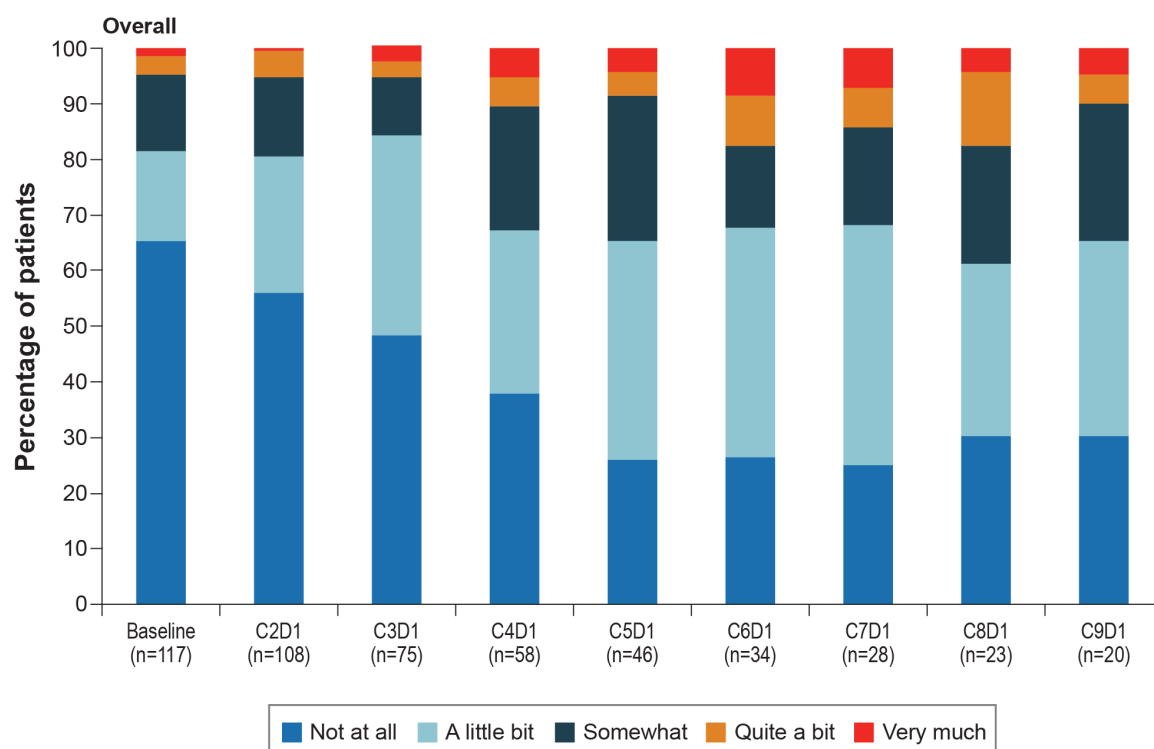
4.5.2.3. Tolerancja leczenia według FACT-Lym

Zgłaszaną przez chorych tolerancję leczenia oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-Lym w oparciu o pytanie GP5, tj. „Niepokoją mnie działania niepożądane leczenia”. Ta pozycja stanowi miarę ogólnego wpływu działań niepożądanych na chorych [LOTIS-2 (Spira 2022)].

Chorzy zostali zapytani, jak bardzo uciążliwe były dla nich działania niepożądane leczenia na początku badania – 81% stwierdziło, że „wcale” lub „trochę”, a 5% stwierdziło, że „znacznie” lub „bardzo”. Prawdopodobnie odzwierciedla to działania niepożądane, które nie ustąpiły po poprzedniej terapii. W czasie wszystkich wizyt podczas leczenia większość chorych (>60%) zgłaszała, że „wcale” nie odczuwała działań niepożądanych leczenia lub odczuwała je „trochę” [LOTIS-2 (Spira 2022)].

Szczegółowy rozkład odpowiedzi według cyklu leczenia przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 11.
Odpowiedzi chorych na pytanie GP5 kwestionariusza FACT-Lym – „Niepokoją mnie działania niepożądane leczenia”



Źródło: LOTIS-2 (Spira 2022)

4.6. Ocena skuteczności lonkastuksymabu tezyryny w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii CAR-T

Chorzy na DLBCL i inne agresywne chłoniaki z komórek B, u których stwierdzono nawrót lub oporność na leczenie po wstępnej chemoimmunoterapii mają ograniczone możliwości długoterminowej kontroli choroby. Za pomocą terapii CAR-T ukierunkowanych na antygen CD19 można w tym przypadku osiągnąć u chorych wysoki odsetek odpowiedzi, jednak w badaniach klinicznych odsetek trwałej CR wynosi ok. 40% [LOTIS-2 (Caimi 2021a)].

Należy podkreślić, że chorzy, u których wystąpi oporność na leczenie CAR-T osiągają słabe wyniki, szczególnie, gdy stwierdzono nawrót lub oporność na terapię poprzedzającą CAR-T. W związku z tym istnieje pilna potrzeba wprowadzenia nowych możliwości leczenia w populacji z chorobą nawrotową lub oporną, w której terapia CAR-T nie przyniosła oczekiwanego efektu [LOTIS-2 (Caimi 2021a)].

W przeciwieństwie do chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, leczonych terapią CAR-T ukierunkowaną na antygen CD19, u większości chorych na DLBCL, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu komórek CAR-T, nadal występuje ekspresja antygenu powierzchniowego CD19 [LOTIS-2 (Caimi 2021a)].

Istnieje zatem niepewność czy leczenie terapiami nakierowanymi na CD19 będzie skuteczną strategią u chorych na DLBCL, u których wcześniej stwierdzono niepowodzenie terapii CAR-T ukierunkowanej na antygen CD19 [LOTIS-2 (Caimi 2021a)].

W związku z powyższym w ramach niniejszego raportu przedstawiono dodatkową analizę przeprowadzoną w podgrupie chorych po uprzednim niepowodzeniu terapii CAR-T.

Dane zaprezentowano dla DCO: 6.04.2020 r., mediana okresu obserwacji w tej podgrupie chorych wynosiła 8 miesięcy.

Populacja włączona do badania LOTIS-2

Do badania LOTIS-2 włączono 13 chorych na DLBCL z nawrotem lub progresją choroby po wcześniejszym leczeniu komórkami CAR-T. Podgrupa obejmowała głównie osoby rasy białej (ok. 92%), a większość chorych stanowili mężczyźni (ok. 69%). Spośród 13 chorych,

u 5 (38,5%) zgłoszono DLBCL NOS, u 5 (38,5%) DLBCL powstały w wyniku transformacji, a u 3 (23,1%) HGBCL z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6. U 10 (76,9%) chorych stwierdzono chorobę pierwotnie oporną na leczenie, podczas gdy u wszystkich stwierdzono chorobę, która nie reagowała na terapię bezpośrednio poprzedzającą terapię komórkami CAR-T [LOTIS-2 (Caimi 2021a)].

Przeszczep komórek macierzystych w wywiadzie zgłoszono u 3 (23,1%) chorych. Mediana liczby terapii systemowych przed LON wynosiła 4 (zakres 3; 7), podczas gdy przed CAR-T wynosiła 3 (zakres 1; 6). Terapię Axi-cel otrzymało 7 (53,8%) chorych, lizokabtagen maraleucel zastosowano u 2 (15,4%) chorych, a 4 (30,8%) otrzymało terapię CAR-T w ramach badania [LOTIS-2 (Caimi 2021a)].

Odpowiedź na uprzednio stosowaną terapię CAR-T

Spośród 13 chorych, początkowo na terapię CAR-T odpowiedziało 9 (69,2%) chorych, w tym 7 (53,8%) z CR oraz 2 (15,4%) z PR. Pozostałych 4 (30,8%) chorych nie odpowiedziało na leczenie. Po zastosowaniu terapii CAR-T, mediana przeżycia wyniosła 18 miesięcy (95% CI: 347 dni; n/o), podczas gdy mediana PFS wyniosła 3,2 miesiąca (95% CI: 64 dni; n/o) [LOTIS-2 (Caimi 2021a)].

Mediana czasu od podania CAR-T do leczenia LON wynosiła 7 miesięcy (zakres 45; 400 dni). U 10 (76,9%) chorych terapia LON była pierwszą zastosowaną po nawrocie po terapii CAR-T, podczas gdy 3 (23,1%) chorych otrzymało inną terapię przed LON. U jednego chorego zastosowano schemat R-GemOx, jeden otrzymał ASCT, a u jednego najpierw zastosowano R-GemOx, a następnie podano wenetoklaks z inhibitorem BRD w ramach badania klinicznego [LOTIS-2 (Caimi 2021a)].

Odpowiedź na lonkastuksymab tezyryny w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii CAR-T

Mediana liczby cykli lonkastuksymabu tezyryny wyniosła 2 cykle (zakres: 1; 9).

Odpowiedź na LON ocenianą przez CIR zgłoszono u 6 (46,2%) chorych, z czego u 2 (15,4%) stwierdzono CR, a u 4 (30,8%) PR. U 1 (7,8%) chorego zaobserwowano SD, u 2 (15,4%) chorych stwierdzono PD. U 4 (30,8%) chorych odpowiedź była niemożliwa do oceny.

Należy zaznaczyć, że wśród chorych odpowiadających na LON, u 5 (38,5%) stwierdzono wcześniej odpowiedź na CAR-T, a u szóstego chorego raportowano stabilną chorobę, która

utrzymywała się przez ponad 1 rok po CAR-T. Odpowiedź na LON obejmowała chorych na chłoniaka z podwójną rearanżacją, chłoniaka transformowanego oraz chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Częstość występowania BOR

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	LON	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie – ocena CIR					
LOTIS-2 (Caimi 2021a)	DCO:6.04.2020	CR lub PR	Chorzy po niepowodzeniu CAR-T	6 (46,2)	13
		CR		2 (15,4)	
		PR		4 (30,8)	
		SD		1 (7,8)	
		PD		2 (15,4)	
		Odpowiedź niemożliwa do oceny*		4 (30,8)	

*chorzy bez żadnego skanu dostępnego dla niezależnego recenzenta lub chorzy, których skan został określony jako nienadający się do oceny przez niezależnego recenzenta

Ocena skuteczności na podstawie zdarzeń typu *time-to-event*

W podgrupie chorych leczonych z terapią CAR-T w wywiadzie, mediana OS wyniosła 8,2 miesiąca. Szacowane roczne prawdopodobieństwo OS wyniosło 33,3% (95% CI 15%; 74,2%). Mediana PFS wyniosła 1,4 miesiąca, a mediana DOR 8 miesięcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

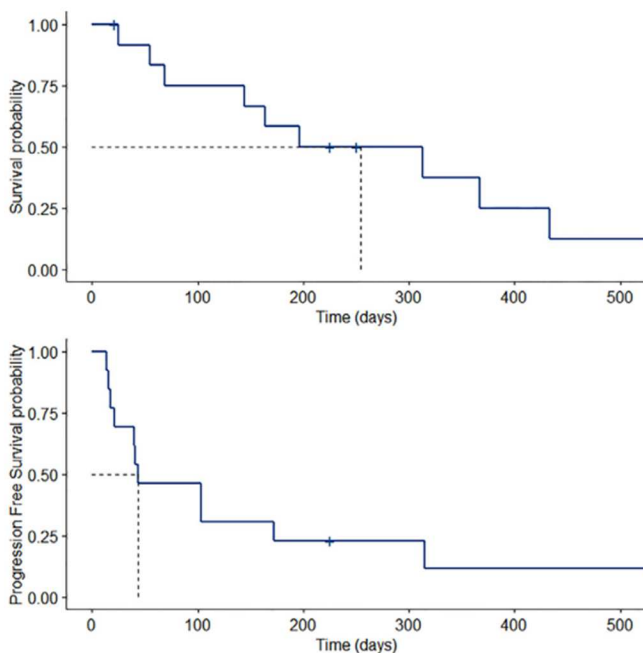
Tabela 24.
Zdarzenia *time-to-event*

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	LON	
			Mediana (95% CI)	N
OS				
LOTIS-2 (Caimi 2021a)	DCO:6.04.2020	Chorzy po niepowodzeniu CAR-T	8,2 miesiąca (144 dni; n/o)	13
PFS				
LOTIS-2 (Caimi 2021a)	DCO:6.04.2020	Chorzy po niepowodzeniu CAR-T	1,4 miesiąca (21 dni; n/o)	13

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	LON	
			Mediana (95% CI)	N
DOR				
<i>LOTIS-2</i> (Caimi 2021a)	DCO:6.04.2020	Chorzy po niepowodzeniu CAR-T	8 miesięcy (103 dni; n/o)	6

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS przedstawiono dodatkowo na rysunku poniżej.

Rysunek 12.
Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS, DCO: 6.04.2020



Źródło: *LOTIS-2 (Caimi 2021a)*

Wnioski i wpływ na praktykę kliniczną

W podgrupie chorych z agresywnymi chłoniakami terapie CAR-T mogą zapewnić długookresową kontrolę choroby. Jednak oporność na leczenie lub nawrót choroby po terapii komórkami CAR-T jest częsty i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Wyniki leczenia chorych z chłoniakiem opornym na leczenie komórkami CAR-T nie są korzystne. Większość chorych na DLBCL, u których wystąpił nawrót po terapii CAR-T, ma chorobę, w której w dalszym ciągu występuje ekspresja powierzchniowego CD19. Jednakże obecnie nie jest jasne, czy leczenie środkami skierowanymi na CD19 jest skuteczną strategią u chorych, u których wcześniej nie powiodła się terapia CAR-T anty-CD19. W związku z tym, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w podgrupie chorych na DLBCL, u których stwierdzono nawrót po terapii CAR-T.

Lonkastuksymab tezyryny może być opcją terapeutyczną u chorych z nawrotem po CAR-T. Jak wskazano w rozdziale 4.4.3, zastosowanie terapii CAR-T w leczeniu chorych z nawrotem po leczeniu LON może być skuteczne u części chorych. Wyniki te potwierdzają, że stosowanie jednej terapii nakierowanej na CD19 po niepowodzeniu wcześniejszej, również nakierowanej na CD19 może wykazywać skuteczność.

Wykazanie utrzymującej się wartości CD19 jako celu terapeutycznego dla leku ma szczególne znaczenie, ponieważ liczne immunoterapie ukierunkowane na CD19 są włączone do opcji terapeutycznych przeciwko nowotworom złośliwym z limfocytów B.

Większość chorych odpowiadających na LON miała wcześniej odpowiedź na komórki CAR-T i potrzebne będą dalsze badania w celu określenia wartości predykcyjnej wcześniejszej odpowiedzi na terapię anti-CD19 w odniesieniu do odpowiedzi na kolejne środki nakierowane na białka powierzchniowe.

Terapia LON wywołała odpowiedź u ok. 42% chorych, u których wcześniejsza terapia komórkami CAR-T zakończyła się niepowodzeniem. U chorych odpowiadających na leczenie LON, wystąpiła wcześniej odpowiedź na terapię CAR-T. Dane te sugerują, że wcześniejsza odpowiedź na terapię anti-CD19 może wiązać się z późniejszą odpowiedzią na drugie leczenie anti-CD19. Ponadto u chorych, u których nie doszło do utraty antygenu CD19, powtórna terapia innym lekiem ukierunkowanym na ten antygen może umożliwić dalszą kontrolę choroby. LON można uznać za opcję terapeutyczną u chorych z nawrotem choroby po terapii komórkami CAR-T.

Chociaż niniejsze dane są ograniczone ze względu na małą wielkość próby, wskaźniki odpowiedzi obserwowane w przypadku LON w tej populacji chorych wysokiego ryzyka są porównywalne z obserwowanymi w innych podgrupach chorych wysokiego ryzyka. Wyniki sugerują, że bezpośrednie działanie cytotoksyczne LON może pozwolić na pokonanie innych mechanizmów oporności na komórki CAR-T, takich jak wyczerpanie komórek odpornościowych lub bariery mikrośrodowiskowe utrudniające aktywność komórek odpornościowych.

5. Ocena bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny

Profil bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny (LON) został oceniony na podstawie wyników jednoramiennego badania *LOTIS-2*.

Nadrzędne źródło stanowiła publikacja *LOTIS-2 (Caimi 2023)*, w której przedstawiono długookresowe bezpieczeństwo dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. DCO:15.09.2022 z medianą OBS: 7,8 mies. (zakres: 0,3; 42,6 mies.).

Dokument *EPAR 2023* stanowił uzupełniające źródło danych. W oparciu o *EPAR 2023* przedstawiono dane dla DCO:1.03.2021, których nie opisano w źródle nadrzędnym.

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE);
- TEAE związane z leczeniem;
- TEAE ciężkie i o 5. stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia.

Szczegóły przedstawiono w poniższych rozdziałach.

5.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Dla DCO:1.03.2021 TEAE ogółem o dowolnym i o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłoszono odpowiednio u ok. 99% i ok. 74% chorych z populacji ogółem, natomiast TEAE związane z leczeniem o dowolnym i o ≥ 3 . stopniu nasilenia raportowano odpowiednio u ok. 81% i ok. 52% chorych.

TEAE prowadzące do opóźnienia leczenia lub redukcji dawki oraz TEAE prowadzące do przerwania leczenia raportowano odpowiednio u ok. 52% i ok. 25% chorych. Z kolei TEAE związane z leczeniem, prowadzące do opóźnienia leczenia oraz TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły odpowiednio u ok. 43% i ok. 19% chorych.

Ciężkie TEAE oraz ciężkie TEAE związane z leczeniem raportowano odpowiednio u ok. 39% i ok. 15% chorych.

TEAE prowadzące do zgonu zgłoszono w przypadku 8 chorych. Żaden zgon spowodowany TEAE nie został uznany za związany z LON.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LON	
		n (%)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem – DCO:01.03.2021			
LOTIS-2 (EPAR 2023)	TEAE ogółem	143 (98,6)	145
	TEAE o 1. stopniu nasilenia	7 (4,8)	
	TEAE o 2. stopniu nasilenia	29 (20,0)	
	TEAE o 3. stopniu nasilenia	62 (42,8)	
	TEAE o 4. stopniu nasilenia	37 (25,5)	
	TEAE o 5. stopniu nasilenia	8 (5,5)	
	TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia	107 (73,8)	
	TEAE związane z leczeniem*	118 (81,4)	
	TEAE związane z leczeniem o 1. stopniu nasilenia	16 (11,0)	
	TEAE związane z leczeniem o 2. stopniu nasilenia	27 (18,6)	
	TEAE związane z leczeniem o 3. stopniu nasilenia	45 (31,0)	
	TEAE związane z leczeniem o 4. stopniu nasilenia	30 (20,7)	
	TEAE związane z leczeniem o 5. stopniu nasilenia	0 (0,0)	
	TEAE związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia	75 (51,7)	
	TEAE prowadzące do opóźnienia leczenia lub redukcji dawki	75 (51,7)	
	TEAE związane z leczeniem prowadzące do opóźnienia leczenia lub redukcji dawki	63 (43,4)	
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	36 (24,8)	
	TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	27 (18,6)	
	Ciężkie TEAE	57 (39,3)	
	Ciężkie TEAE związane z leczeniem	22 (15,2)	
TEAE prowadzące do zgonu	8 (5,5)		
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0 (0,0)		

*TEAE związane z leczeniem zdefiniowano jako zdarzenia możliwie związane (ang. *possibly*), prawdopodobnie związane (ang. *probably*), lub związane z leczeniem, w tym brak wskazanego powiązania

5.2. TEAE związane z leczeniem

Najczęstsze TEAE związane z leczeniem obejmowały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (zwiększona aktywność GGT, zwiększona aktywność ALP, zwiększona aktywność AST, zwiększona aktywność ALT) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość). Pozostałe częste TEAE związane z leczeniem to zmęczenie, nudności, obrzęk obwodowy, wysypka oraz wysięk opłucnowy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem*

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	LON	
			n (%)	N
TEAE związane z leczeniem				
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Zwiększona aktywność GGT	52 (35,9)	145
		Neutropenia	42 (29,0)	
		Zmęczenie	28 (19,3)	
		Zwiększona aktywność ALP	27 (18,6)	
		Małopłytkowość	26 (17,9)	
		Nudności	24 (16,6)	
		Obrzęk obwodowy	20 (13,8)	
		Niedokrwistość	19 (13,1)	
		Zwiększona aktywność AST	19 (13,1)	
		Wysypka	18 (12,4)	
		Zwiększona aktywność ALT	17 (11,7)	
		Wysięk opłucnowy	13 (9,0)	

*w tabeli przedstawiono TEAE, których częstość wynosiła $\geq 9\%$

5.3. Ciężkie TEAE i TEAE o 5. stopniu nasilenia

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi TEAE były hiperkalcemia (6 chorych), gorączka neutropeniczna (5 chorych) i gorączka (4 chorych). Po 3 chorych doświadczyło bólu brzucha i wysięku opłucnowego. Pozostałe zgłaszane ciężkie TEAE raportowano u nie więcej niż 2 chorych.

W badaniu LOTIS-2 zgłoszono łącznie 8 zgonów z powodu: ostrego uszkodzenia nerek, DLBCL, zapalenia płuc, perforacji jelita cienkiego, progresji choroby, posocznicy, wstrząsu septycznego oraz krwioplucia. Żaden zgon nie był związany z badanym lekiem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Częstość występowania ciężkich TEAE i TEAE o 5. stopniu nasilenia

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	LON	
			n (%)	N
Ciężkie TEAE				
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Hiperkalcemia	6 (4,1)	145
		Gorączka neutropeniczna	5 (3,4)	
		Gorączka	4 (2,8)	
		Ból brzucha	3 (2,1)	
		Wysięk opłucnowy	3 (2,1)	
		Ostre uszkodzenie nerek	2 (1,4)	
		Niedokrwistość	2 (1,4)	
		Zmiany stanu psychicznego	2 (1,4)	
		Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	2 (1,4)	
		Wysięk osierdziowy	2 (1,4)	
		Progresja choroby	1 (0,7)	
		Duszność	1 (0,7)	
		DLBCL	1 (0,7)	
		Zapalenie płuc	1 (0,7)	
Posocznica	1 (0,7)			
TEAE o 5. stopniu nasilenia				
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Ostre uszkodzenie nerek	1 (0,7)	145
		DLBCL	1 (0,7)	
		Zapalenie płuc	1 (0,7)	
		Perforacja jelita cienkiego	1 (0,7)	
		Progresja choroby	1 (0,7)	
		Posocznica	1 (0,7)	
		Wstrząs septyczny	1 (0,7)	
		Krwioplucie	1 (0,7)	

5.4. TEAE

W badaniu raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE). TEAE zaprezentowano zależnie od stopnia nasilenia (dowolny vs ≥ 3 .) oraz dodatkowo zależnie od populacji (ogółem vs chorzy z CR).

Długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa (DCO:15.09.2022) były spójne z pierwotnie zgłoszonym profilem bezpieczeństwa w ramach analizy okresowej (DCO:6.04.2020¹³). Podczas długoterminowej obserwacji nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

TEAE ogółem o dowolnym i o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłoszono odpowiednio u ok. 99% i ok. 74% chorych z populacji ogółem. Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia (zgłaszane u $\geq 30\%$ chorych z populacji ogółem) obejmowały zwiększoną aktywność GGT (42%), neutropenię (40%) oraz małopłytkowość (33%). Z kolei najczęściej raportowane TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia (zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych z populacji ogółem) obejmowały neutropenię (26%), zwiększoną aktywność GGT (17%), małopłytkowość (17%) oraz niedokrwistość (10%). Nie zgłoszono żadnych przypadków wtórnego nowotworu złośliwego ani zespołu mielodysplastycznego.

TEAE zgłoszone w populacji ogólnej były podobne do zgłoszonych w populacji chorych z CR. TEAE ogółem o dowolnym i o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłoszono odpowiednio u 100% i 75% chorych z CR. Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia (zgłaszane u $\geq 30\%$ chorych z CR) obejmowały zwiększenie aktywności GGT (50%), neutropenię (ok. 42%), niedokrwistość (36%), małopłytkowość (36%), obrzęki obwodowe (33%) i nudności (31%). Z kolei najczęściej raportowane TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia (zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych z CR) to neutropenia (28%), zwiększona aktywność GGPT (19%), małopłytkowość (19%), leukopenia (14%) i hipofosfatemia (11%).

¹³ zgodnie z zasadami ekstrakcji opisanymi w rozdziale 3.9, ekstrahowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. W związku z tym, analizę bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o dane dla DCO:15.09.2022 [źródło nadrzędne: LOTIS-2 (Caimi 2023)], natomiast dane, których nie opisano w źródle nadrzędnym uzupełniono w oparciu o EPAR 2023 dla wcześniejszej daty odcięcia DCO:1.03.2021. Nie ekstrahowano danych bezpieczeństwa dla DCO:6.04.2020, ponieważ są to dane dla najkrótszego okresu obserwacji.

TEAE o dowolnym i o ≥ 3 . stopniu nasilenia w populacji chorych z CR, którzy pozostali wolni od zdarzeń (ang. *event-free*), tj. utrzymali odpowiedź przez ≥ 1 rok i ≥ 2 lata, były na ogół podobne do TEAE w populacji ogólnej (wyniki przedstawiono w załączniku).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Częstość występowania TEAE¹⁴

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia	LON	
					n (%)	N
TEAE						
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	TEAE ogółem	Ogółem	Dowolny	143 (98,6)	145
				≥ 3 .	107 (73,8)	
			Chorzy z CR	Dowolny	36 (100,0)	36
				≥ 3 .	27 (75,0)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	Dowolny	48 (33,1)	145
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Ogółem	Dowolny	83 (57,2)	145
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Neutropenia	Ogółem	Dowolny	58 (40,0)	145
				≥ 3 .	38 (26,2)	
			Chorzy z CR	Dowolny	15 (41,7)	36
				≥ 3 .	10 (27,8)	
		Małopłytkowość	Ogółem	Dowolny	48 (33,1)	145
				≥ 3 .	26 (17,9)	
			Chorzy z CR	Dowolny	13 (36,1)	36
				≥ 3 .	7 (19,4)	
		Niedokrwistość	Ogółem	Dowolny	38 (26,2)	145
				≥ 3 .	15 (10,3)	
			Chorzy z CR	Dowolny	13 (36,1)	36
				≥ 3 .	3 (8,3)	
Leukopenia	Ogółem	Dowolny	21 (14,5)	145		
	≥ 3 .	13 (9,0)				
Chorzy z CR	Dowolny	7 (19,4)	36			

¹⁴ W tabeli przedstawiono TEAE, których częstość raportowania w przypadku dowolnego stopnia nasilenia wynosiła $\geq 10\%$

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia	LON	
					n (%)	N
				≥3.	5 (13,9)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Ogółem	Dowolny	77 (53,1)	145
<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	DCO:15.09.2022	Zmniejszony apetyt	Ogółem	Dowolny	22 (15,2)	145
				≥3.	0 (0,0)	
			Chorzy z CR	Dowolny	6 (16,7)	36
				≥3.	0 (0,0)	
Zaburzenia psychiczne						
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia psychiczne ogółem	Ogółem	Dowolny	28 (19,3)	145
<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	DCO:15.09.2022	Bezsenna	Ogółem	Dowolny	16 (11,0)	145
				≥3.	0 (0,0)	
			Chorzy z CR	Dowolny	2 (5,6)	36
				≥3.	0 (0,0)	
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ogółem	Dowolny	41 (28,3)	145
<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	DCO:15.09.2022	Ból głowy	Ogółem	Dowolny	15 (10,3)	145
				≥3.	1 (0,7)	
			Chorzy z CR	Dowolny	3 (8,3)	36
				≥3.	0 (0,0)	
Zaburzenia w obrębie oka						
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	Ogółem	Dowolny	20 (13,8)	145
Zaburzenia serca						
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia serca ogółem	Ogółem	Dowolny	19 (13,1)	145
Zaburzenia naczyniowe						
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Ogółem	Dowolny	28 (19,3)	145
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ogółem	Dowolny	61 (42,1)	145
<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	DCO:15.09.2022	Kaszel	Ogółem	Dowolny	33 (22,8)	145
				≥3.	1 (0,7)	
			Chorzy z CR	Dowolny	8 (22,2)	36

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia	LON				
					n (%)	N			
		Duszność	Ogółem	≥3.	0 (0,0)	145			
				Dowolny	17 (11,7)				
			Chorzy z CR	≥3.	2 (1,4)	36			
				Dowolny	5 (13,9)				
			Wysięk opłucnowy	Ogółem	≥3.	0 (0,0)	145		
					Dowolny	16 (11,0)			
		Chorzy z CR		≥3.	3 (2,1)	36			
				Dowolny	6 (16,7)				
		Zaburzenia żołądka i jelit							
		<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>		DCO:01.03.2021	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	Dowolny	77 (53,1)	145
		<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	DCO:15.09.2022	Nudności	Ogółem	Dowolny	34 (23,4)	145	
						≥3.	0 (0,0)		
Chorzy z CR	Dowolny				11 (30,6)	36			
	≥3.				0 (0,0)				
Biegunka	Ogółem				Dowolny	25 (17,2)	145		
					≥3.	3 (2,1)			
	Chorzy z CR			Dowolny	10 (27,8)	36			
				≥3.	2 (5,6)				
Wymioty	Ogółem			Dowolny	19 (13,1)	145			
				≥3.	0 (0,0)				
	Chorzy z CR			Dowolny	7 (19,4)	36			
				≥3.	0 (0,0)				
Ból brzucha	Ogółem			Dowolny	17 (11,7)	145			
				≥3.	4 (2,8)				
	Chorzy z CR			Dowolny	4 (11,1)	36			
				≥3.	0 (0,0)				
Zaparcia	Ogółem			Dowolny	17 (11,7)	145			
				≥3.	0 (0,0)				
	Chorzy z CR			Dowolny	6 (16,7)	36			
				≥3.	0 (0,0)				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021			Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Ogółem	Dowolny	68 (46,9)	145	
<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	DCO:15.09.2022			Świąd	Ogółem	Dowolny	19 (13,1)	145	
						≥3.	0 (0,0)		

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia	LON		
					n (%)	N	
			Chorzy z CR	Dowolny	8 (22,2)	36	
				≥3.	0 (0,0)		
			Wysypka	Ogółem	Dowolny	19 (13,1)	145
					≥3.	1 (0,7)	
		Chorzy z CR		Dowolny	8 (22,2)	36	
				≥3.	0 (0,0)		
		Rumień	Ogółem	Dowolny	15 (10,3)	145	
				≥3.	1 (0,7)		
		Chorzy z CR		Dowolny	7 (19,4)	36	
				≥3.	1 (2,8)		
		Reakcja nadwrażliwości na światło	Ogółem	Dowolny	15 (10,3)	145	
				≥3.	3(2,1)		
Chorzy z CR		Dowolny	2 (5,6)	36			
		≥3.	1 (2,8)				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ogółem	Dowolny	46 (31,7)	145	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ogółem	Dowolny	99 (66,2)	145	
<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	DCO:15.09.2022	Zmęczenie	Ogółem	Dowolny	40 (27,6)	145	
				≥3.	2 (1,4)		
			Chorzy z CR		Dowolny	8 (22,2)	36
					≥3.	0 (0,0)	
		Obrzęk obwodowy	Ogółem	Dowolny	29 (20,0)	145	
				≥3.	2 (1,4)		
		Chorzy z CR		Dowolny	12 (33,3)	36	
				≥3.	1 (2,8)		
		Gorączka	Ogółem	Dowolny	28 (19,3)	145	
				≥3.	2 (1,4)		
		Chorzy z CR		Dowolny	6 (16,7)	36	
				≥3.	0 (0,0)		
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
<i>LOTIS-2 (EPAR 2023)</i>	DCO:01.03.2021	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Ogółem	Dowolny	83 (57,2)	145	

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia	LON	
					n (%)	N
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Zwiększona aktywność GGT	Ogółem	Dowolny	61 (42,1)	145
				≥3.	25 (17,2)	
			Chorzy z CR	Dowolny	18 (50,0)	36
				≥3.	7 (19,4)	
		Zwiększona aktywność ALP	Ogółem	Dowolny	29 (20,0)	145
				≥3.	1 (0,7)	
			Chorzy z CR	Dowolny	10 (27,8)	36
				≥3.	0 (0,0)	
		Zwiększona aktywność AST	Ogółem	Dowolny	23 (15,9)	145
				≥3.	1 (0,7)	
			Chorzy z CR	Dowolny	7 (19,4)	36
				≥3.	0 (0,0)	
		Hipokaliemia	Ogółem	Dowolny	23 (15,9)	145
				≥3.	6 (4,1)	
			Chorzy z CR	Dowolny	7 (19,4)	36
				≥3.	2 (5,6)	
		Hipofosfatemia	Ogółem	Dowolny	23 (15,9)	145
				≥3.	8 (5,5)	
			Chorzy z CR	Dowolny	8 (22,2)	36
				≥3.	4 (11,1)	
		Zwiększona aktywność ALT	Ogółem	Dowolny	22 (15,2)	145
				≥3.	4 (2,8)	
			Chorzy z CR	Dowolny	5 (13,9)	36
				≥3.	1 (2,8)	
Hipomagnezemia	Ogółem	Dowolny	20 (13,8)	145		
		≥3.	1 (0,7)			
	Chorzy z CR	Dowolny	6 (16,7)	36		
		≥3.	1 (2,8)			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ogółem	Dowolny	17 (11,7)	145

5.5. AESI

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały następujące grupy zdarzeń niepożądanych: obrzęk lub wysięk, zmęczenie, zaburzenia w wynikach testów czynnościowych wątroby, ból oraz reakcje skórne i zaburzenia w obrębie paznokci.

Na podstawie profili bezpieczeństwa innych terapii opartych na pirolobenzodiazepinach opisanych w literaturze i wczesnych danych klinicznych zidentyfikowano trzy grupy AESI:

- zaburzenia w wynikach testów czynnościowych wątroby, które zgłoszono u 52% chorych;
- reakcje skórne i zaburzenia w obrębie paznokci, które zgłoszono u 43% chorych;
- obrzęk lub wysięk, które zgłoszono u 31% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Częstość występowania AESI¹⁵

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	LON	
			n (%)	N
AESI obejmujące obrzęk lub wysięk				
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Obrzęk lub wysięk ogółem	45 (31,0)	145
		Obrzęk obwodowy	29 (20,0)	
		Wysięk opłucnowy	16 (11,0)	
AESI obejmujące parametry wątrobowe				
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Zaburzenia w wynikach testów czynnościowych wątroby	76 (52,4)	145
		Zwiększona aktywność GGT	61 (42,1)	
		Zwiększona aktywność ALP	29 (20,0)	
		Zwiększona aktywność AST	23 (15,9)	
		Zwiększona aktywność ALT	23 (15,9)*	
AESI obejmujące reakcje skórne i zaburzenia w obrębie paznokci				
LOTIS-2 (EPAR 2023)	DCO:01.03.2021	Reakcje skórne i zaburzenia w obrębie paznokci ogółem	63 (43,4)	145
		Wysypka	19 (13,1)	
		Świąd	19 (13,1)	

*w publikacji LOTIS-2 (Caimi 2023) wskazano 22 (15,2%), przyczyna rozbieżności nie jest znana

¹⁵ W tabeli przedstawiono AESI, których częstość raportowania wynosiła $\geq 10\%$

5.6. TEAE prowadzące do przerwania leczenia

TEAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 24,8% chorych w populacji ogółem. Najczęstszymi TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia były: zwiększona aktywność GGT, obrzęk obwodowy, obrzęk miejscowy i wysięk opłucnowy.

W podgrupie chorych z CR, TEAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 41,7% chorych. Najczęstszymi TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia u chorych z CR były: zwiększona aktywność GGT, obrzęk obwodowy, obrzęk miejscowy i wysięk osierdziowy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia

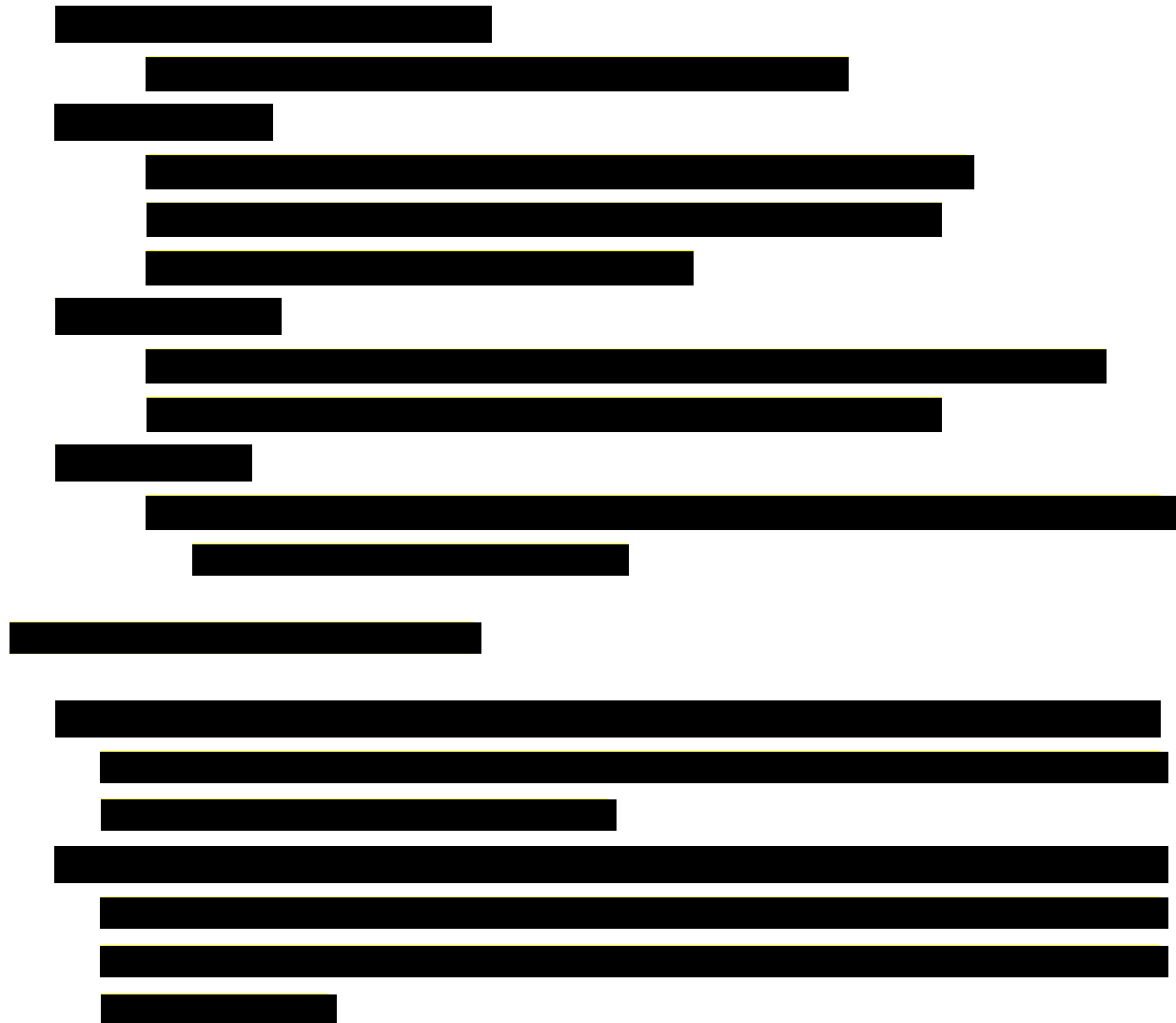
Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	LON	
				n* (%)	N
TEAE prowadzące do przerwania leczenia					
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	36 (24,8)	145
			Chorzy z CR	15 (41,7)	36
		Zwiększona aktywność GGT	Ogółem	18 (12,4)	145
			Chorzy z CR	7 (19,4)	36
		Obrzęk obwodowy	Ogółem	4 (2,8)	145
			Chorzy z CR	3 (8,3)	36
		Obrzęk miejscowy	Ogółem	3 (2,1)	145
			Chorzy z CR	2 (5,6)	36
Wysięk opłucnowy	Ogółem	3 (2,1)	145		
Wysięk osierdziowy	Chorzy z CR	2 (5,6)	36		

*wartość n obliczono w oparciu o odsetek podany w publikacji

6. Wyniki analizy MAIC


W związku z tym, że wszystkie dostępne dotychczas badania dla lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii stosowanej w populacji docelowej to badania jednoramienne, nie było możliwości przeprowadzenia porównania LON z żadnym ze wskazanych komparatorów poprzez wspólną referencję.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny względem zdefiniowanych *a priori* komparatorów (Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT) wykonano porównanie wyników następujących badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. po dopasowaniu populacji (MAIC):



6.1. Dane wejściowe

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w analizie MAIC. Dane te przedstawiono w formie tabelarycznej. Nie opracowywano ich interpretacji, gdyż nie stanowią one co do zasady wyników analizy.

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a multi-row table with several columns, but no data is visible.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

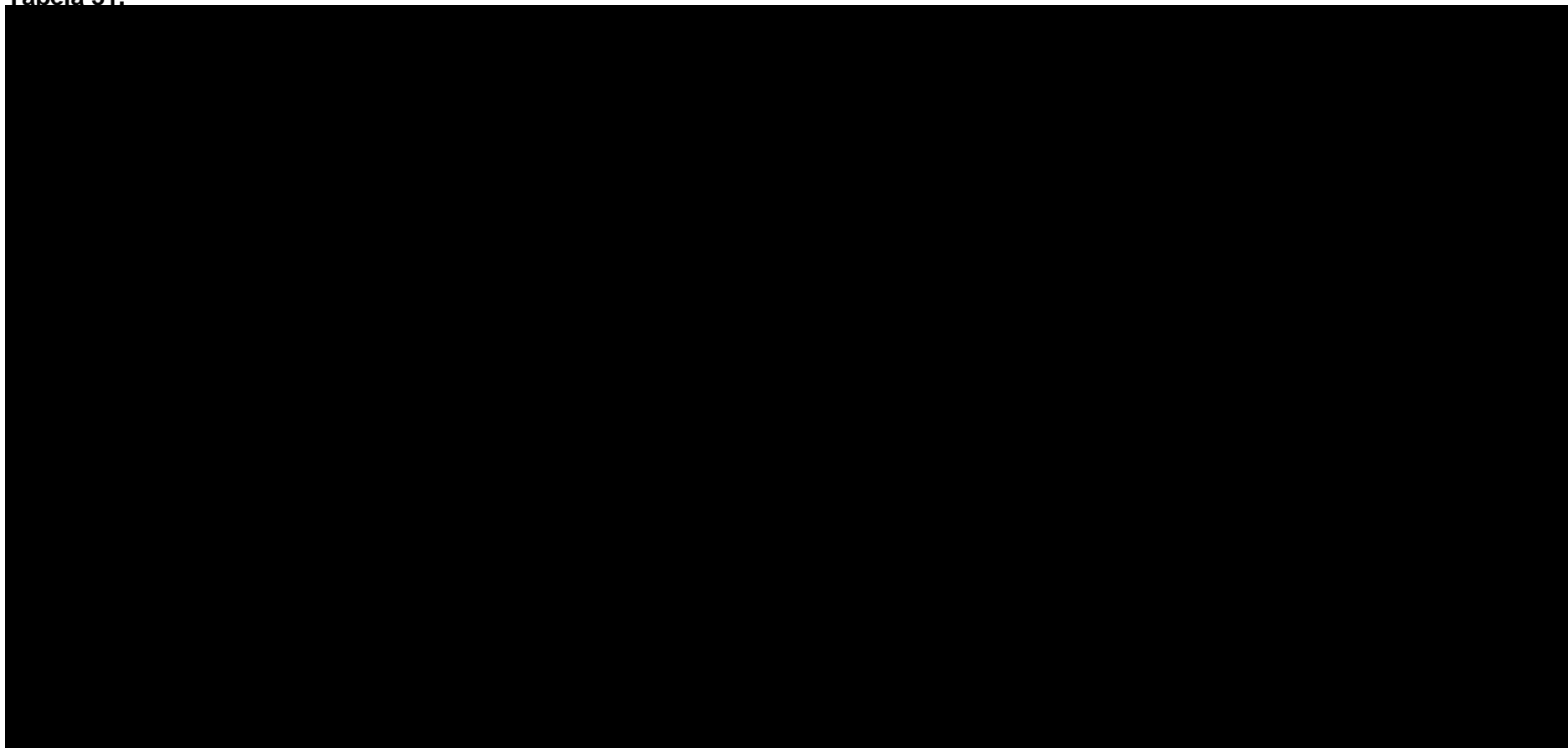


Tabela 32.

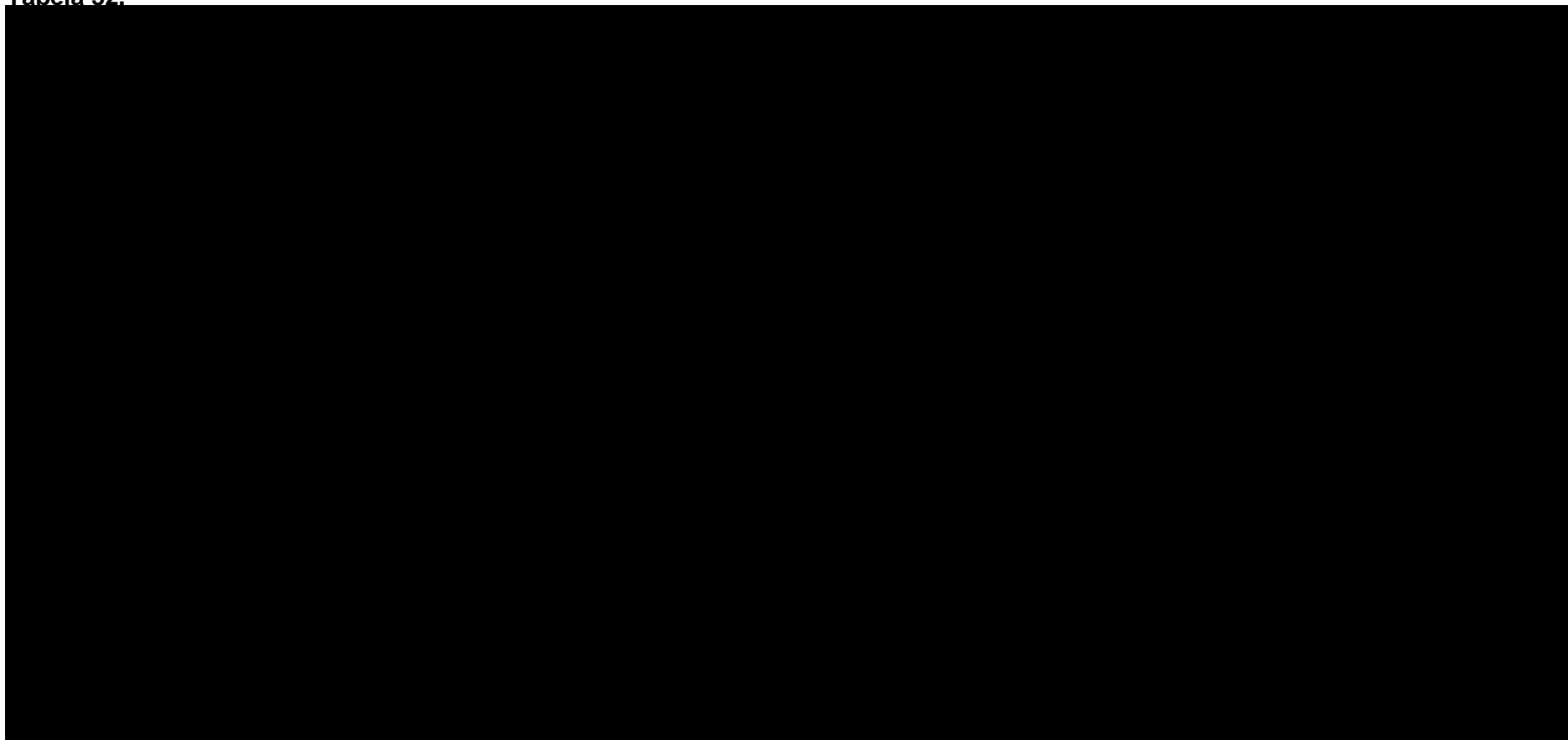
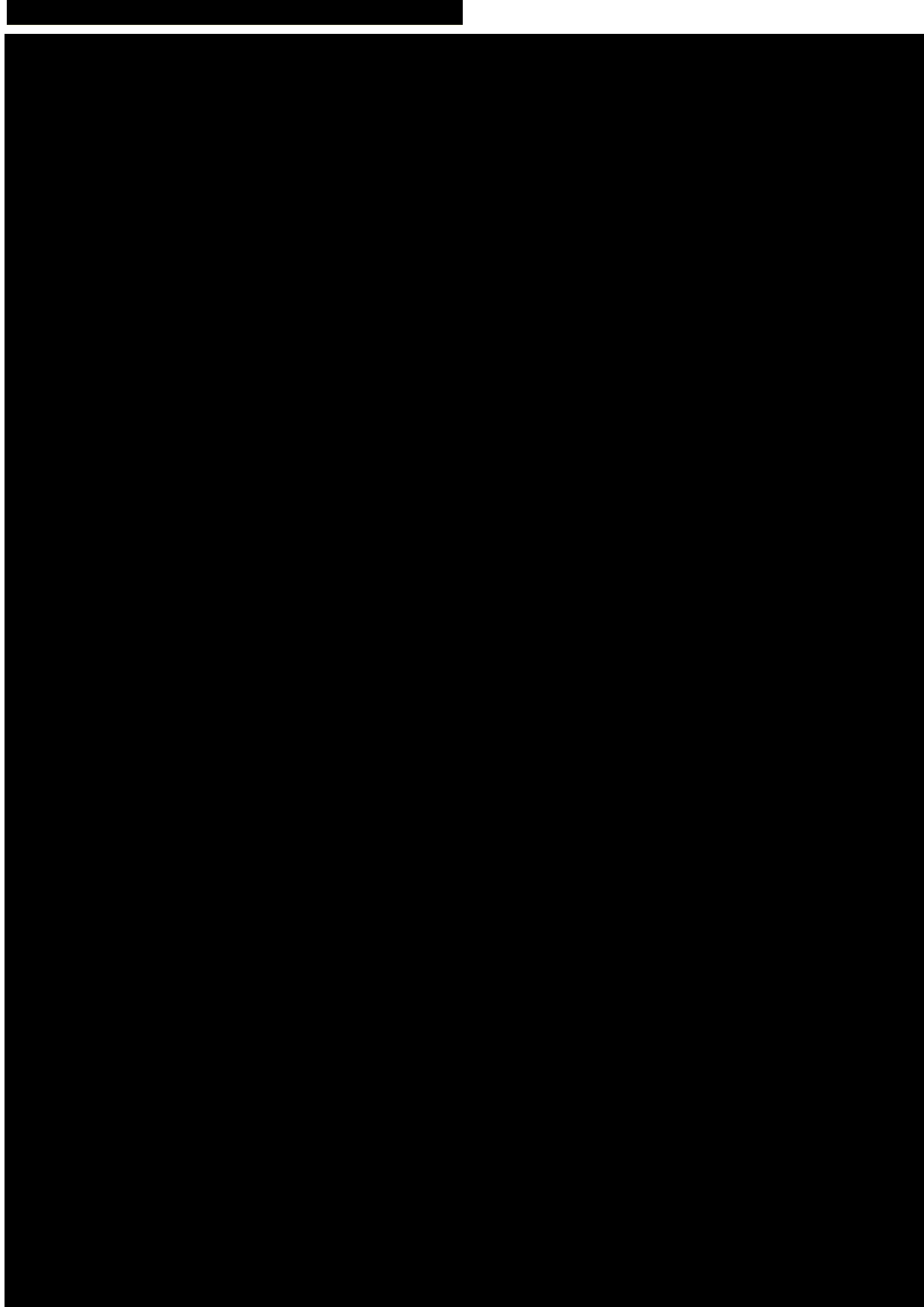


Tabela 33.



[Redacted text block]

6.2. Wyniki skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

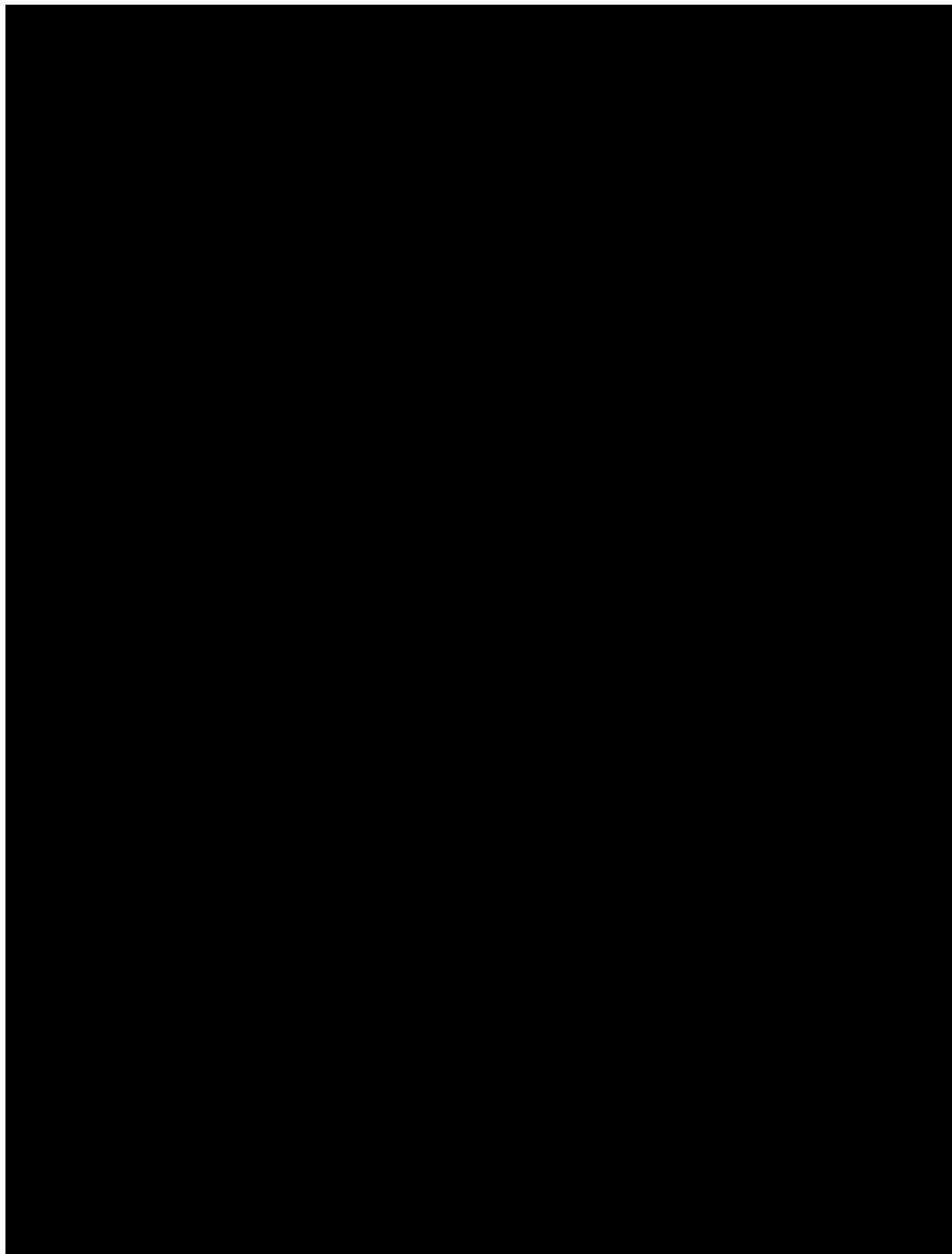
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

Tabela 34.

[Redacted text]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3. Wyniki bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

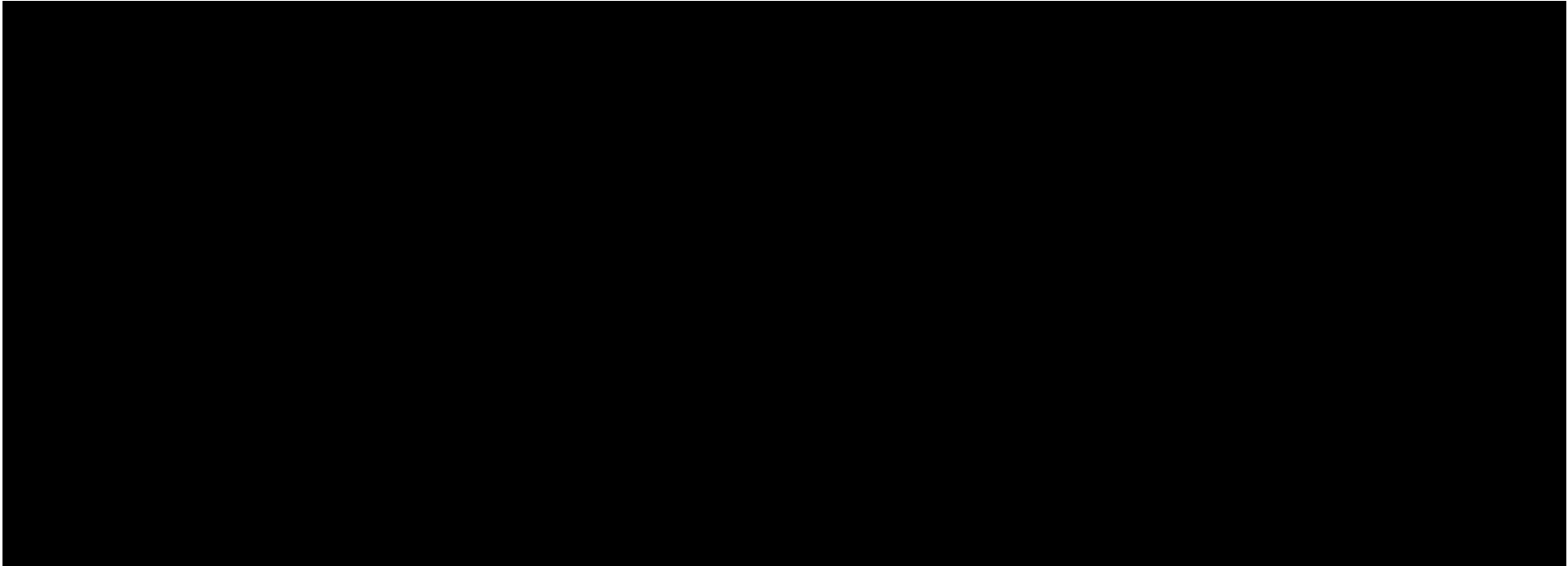
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.



7. Porównanie LON vs CAR-T

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r. analiza została uzupełniona o wyniki zestawienia LON vs CAR-T.

7.1. Skuteczność

Skuteczność lonkastuksymabu tezyryny w porównaniu z terapią CAR-T (Tisa-cel oraz Axi-cel) została oceniona na podstawie wyników jednoramiennego badania *LOTIS-2*, a następnie zestawiona z badaniami, w których analizowano skuteczność stosowania terapii CAR-T w populacji chorych na R/R DLBCL/HGBCL po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego.

W zależności od daty odcięcia danych, mediana okresu obserwacji badań dla Axi-cel była zróżnicowana i wynosiła od 5,7 mies. do 13,9 mies., osiągając w przypadku długookresowego badania *ZUMA-1* aż 5 lat. Również w przypadku badań dla Tisa-cel mediana okresu obserwacji wynosiła od 5,7 mies. do 14,1 mies. W zestawieniu badań dla Tisa-cel również znalazło się badanie długookresowe *JULIET*, w którym mediana okresu obserwacji wyniosła, 40,3 mies.

Liczba chorych we włączonych badaniach była zróżnicowana i wynosiła od 28 do 739 chorych w badaniach dla Axi-cel oraz od 33 do 183 chorych w badaniach dla Tisa-cel.

W ramach oceny skuteczności zestawiono wyniki dotyczące:

- OS, w tym medianę OS oraz odsetek chorych z 12-miesięcznym i 24-miesięcznym OS;
- PFS, w tym medianę PFSS oraz odsetek chorych z 12-miesięcznym i 24-miesięcznym PFS;
- odpowiedź na leczenie, w tym odsetek chorych z odpowiedzią ORR i CR.

LON vs Axi-cel

W badaniu *LOTIS-2* odpowiedź ORR oraz CR raportowano odpowiednio u 48,3% oraz 24,8% chorych leczonych LON. W badaniach dla Axi-cel częstość występowania odpowiedzi na leczenie była zróżnicowana i wynosiła w przypadku ORR od 43,2% do 84,1% chorych oraz w przypadku CR od 20,7% do 66,2% chorych.

W badaniu *LOTIS-2* u chorych leczonych LON mediana OS wynosiła 9,53 mies., natomiast mediana PFS wynosi 4,93 mies., w przypadku badań dla Axi-cel mediana OS wynosiła od 10,9

mies., a w części badań nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS wynosiła od 3,1 mies. do 9,4 mies.

LON vs Tisa-cel

W badaniu *LOTIS-2* odpowiedź ORR oraz CR raportowano odpowiednio u 48,3% oraz 24,8% chorych leczonych LON. W badaniach dla Tisa-cel częstość występowania odpowiedzi na leczenie była zróżnicowana i wynosiła w przypadku ORR od 39,1% do 60,0% oraz w przypadku CR od 29,7% do 43,4% chorych.

W badaniu *LOTIS-2* u chorych leczonych LON mediana OS wynosiła 9,53 mies., natomiast mediana PFS wynosi 4,93 mies., w przypadku badań dla Tisa-cel mediana OS wynosiła od 7,4 mies. do 26,5 mies., natomiast mediana PFS wynosiła od 2,9 mies. do 4,6 mies.

Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Zestawienie wyników skuteczności LON vs CAR-T (Axi-cel i Tisa-cel)

Badanie (publikacja)	OBS	Liczba chorych	ORR n (%)	CR n (%)	OS Mediana (95% CI) [mies.]	OS 12-mies. % (95% CI)	OS 24-mies. % (95% CI)	PFS Mediana (95% CI) [mies.]	PFS 12-mies. % (95% CI)	PFS 24-mies. % (95% CI)
LON										
LOTIS-2 (Caimi 2023)	Mediana 7,8 mies. (zakres: 0,3; 42,6)	145	70 (48,3)	36 (24,8)	9,53 (6,74; 11,47)	39,0 (30,7; 47,1)	29,5 (22,0; 37,4)	4,93 (2,89; 8,31)	33,5 (23,3; 44,0)	25,9 (16,2; 36,7)
Axi-cel										
ZUMA-1 (Neelapu 2023)	Mediana 5 lat	101	84 (83,2)	59 (58,4)	25,8 (12,8; n/o)	-	-	5,9 (3,3; 15,0)	-	-
Grana 2021 (Grana 2021)	Mediana 11 mies.	37	16 (43,2)	11 (29,7)	n/o	-	-	5,8 (b/d)	-	-
CIBMTR (Jacobson 2022)	Mediana 12,9 mies. (zakres 12,6; 13,2)	739	524 (70,9)	387 (52,4)	16,5 (15,1; 21,8)	58,1 (54,3; 61,7)	45,2 (40,6; 49,8)	6,4 (5,5; 9,0)	43,7 (39,9; 47,4)	35,8 (31,5; 40,1)
Nastoupil 2020 (Nastoupil 2020)	Mediana 12,9 mies. (zakres 3,2; 20,7)	275	b/d (82,0)^	176 (64,0)	n/o	68 (63; 74)	-	8,3 (6,0; 15,1)	47 (41; 53)	-
Spanjaart 2023 (Spanjaart 2023)	Mediana 13,0 mies. (IQR: 7,0; 22,6)	145	122 (84,1)	96 (66,2)	31,9 (16,0; n/o)	62,2 (54,7; 70,7)	-	9,4 (5,8; 27,4)	48,0 (40,5; 56,9)	-
GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)	Mediana: 10 mies. (95% CI: 8; 12)	101	62 (61,4)	42 (41,6)	n/o	61 (55; 67)	-	8,5 (2,8; 14,2)	46 (40; 51)	-
GLA-DRST (Bethge 2022)	Mediana: 11 mies. (zakres 1; 29)	173	128 (74,0)	73 (42,2)	-	55 (b/d)	-	-	35 (b/d)	-
Bücklein 2023 (Bücklein 2023)	Badanie trwało od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. (data odcięcia danych)	214 – FS	-	-	n/o	-	-	9,2 (5,0; n/o)	-	-
		169 – US	-	-	n/o	68,2 (b/d)	-	-	50,5 (b/d)	-
		45 – EU	-	-	10,9 (b/d)	60,6 (b/d)	-	-	41,9 (b/d)	-
NCCP (Kuhnl 2022)	Mediana: 13,9 mies. (IQR: 9,1; 19,4)	224	b/d (77,0)^	n/o (52,0)^	15,6 (11,1; n/o)	57,1 (49,8; 63,8)	-	5,5 (3,3; 10,1)	41,8 (35,0; 48,4)	-
Kwon 2023 (Kwon 2023)	Mediana: 8,2 mies. (IQR: 6,0; 13,7)	152	91 (59,9)	64 (42,1)	13,9 (b/d)	51,0 (b/d)	-	5,9 (b/d)	41,0 (b/d)	-

Badanie (publikacja)	OBS	Liczba chorych	ORR n (%)	CR n (%)	OS Mediana (95% CI) [mies.]	OS 12-mies. % (95% CI)	OS 24-mies. % (95% CI)	PFS Mediana (95% CI) [mies.]	PFS 12-mies. % (95% CI)	PFS 24-mies. % (95% CI)
Riedell 2022 (Riedell 2022)	Mediana: 12,4 mies.	156 [#]	b/d (52,0) [^] / N=149 ^{***}	66 (44,3)/ N=149	-	62,0 (54,0; 70,0)	-	-	42,0 (34,0; 50,0)	-
Sesques 2020 (Sesques 2020)	Mediana: 5,7 mies.	28	12 (48,0)/ N=25 ^{***}	10 (40,0)/ N=25 ^{***}	n/o (4,6; n/o)	-	-	3,1 (2,9; n/o)	-	-
CIBMTR (Shadman 2022)	Mediana: 12 mies. (zakres 3; 26)	145	-	-	-	67,0 (59,0; 75,0)	47,0 (33,0; 60,0)	-	52,0 (43,0; 61,0)/ N=138	42,0 (30,0; 53,0)/ N=138
Tisa-cel										
JULIET (Schuster 2021)	Mediana 40,3 mies. (IQR: 37,8; 43,8)	115	61 (53,0)	45 (39,0)	11,1 (6,6; 23,9)	-	-	2,9 (2,3; 5,2)	-	-
Ahmed 2023 (Ahmed 2023)	b/d Leczenie między 25.06.2018 r. a 22.01.2021 r.	64 – chorzy hospitalizowani	25 (39,1) ^{^^}	23 (35,9) ^{***}	13 (4,3; 21,7)	-	-	4 (2,8; 5,2)	-	-
		93 – chorzy ambulatoryjni	38 (40,9) ^{^^}	29 (31,2)	25 (18,8; 31,2)	-	-	4 (3,0; 5,0)	-	-
Iacoboni 2021 (Iacoboni 2021)	Mediana: 14,1 mies. (95% CI: 13,1; 17,4)	75	45 (60,0)	24 (32,0)	10,7 (7,4; n/o)	-	-	3,0 (2,6; 4,7)	31,7 (b/d)	-
Nasta 2022 (Nasta 2022)	Mediana: 9,1 mies. (zakres 0,7; 29,3)	72	31 (43,1)	25 (34,7)	26,5 (19,0; n/o)	-	-	3,3 (3,1; 9,1)	-	-
GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)	Mediana: 14 mies. (95% CI: 10; 18)	91	53 (58,2) ^{^^}	27 (29,7)	11,7 (7,8; 15,6)	49 (43; 55)	-	4,6 (4,1; 5,2)	28 (23; 33)	-
GLA-DRST (Bethge 2022)	Mediana: 11 mies. (zakres 1; 29)	183	97 (53,0)	59 (32,2)	-	53 (b/d)	-	-	24 (b/d)	-
Bücklein 2023 (Bucklein 2023)	b/d Badanie trwało od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. (data odcięcia danych)	160 – FS	-	-	11,1 (8,1; 21,1)	-	-	3,2 (2,9; 5,1)	-	-
		30 – US	-	-	-	71,0 (b/d)	-	-	31,2 (b/d)	-
		130 – EU	-	-	-	42,8 (b/d)	-	-	21,3 (b/d)	-

Badanie (publikacja)	OBS	Liczba chorych	ORR n (%)	CR n (%)	OS Mediana (95% CI) [mies.]	OS 12-mies. % (95% CI)	OS 24-mies. % (95% CI)	PFS Mediana (95% CI) [mies.]	PFS 12-mies. % (95% CI)	PFS 24-mies. % (95% CI)
NCCP (Kuhnl 2022)	Mediana: 13,9 mies. (IQR: 9,1; 19,4)	76	43 (56,6)	33 (43,4)	10,2 (7,7; n/o)	43,8 (31,1; 55,9)	-	2,9 (1,7; 3,6)	27,4 (17,5; 38,3)	-
Kwon 2023 (Kwon 2023)	Mediana: 12,4 mies. (IQR: 6,0; 20,0)	155	37 (54,4)/ N=68	23 (33,8)/ N=68	11,2 (b/d)	47,0 (b/d)	-	3,0 (b/d)	33,0 (b/d)	-
Riedell 2022 (Riedell 2022)	Mediana: 13,8 mies.	84 [#]	34 (41,5)/ N=82	29 (35,4)/ N=82	-	59,0 (48,0; 69,0)	-	-	32,0 (22,0; 42,0)	-
Sesques 2020 (Sesques 2020)	Mediana: 5,7 mies.	33	13 (41,9)/ N=31 ^{***}	12 (38,7)/ N=31	7,4 (4,8; 12,6)	-	-	3,0 (2,1; 8,8)	-	-

n/o- nie osiągnięto

*** wystąpienie zdarzenia w 90 dniu obserwacji

skuteczność i toksyczność zostały zgłoszone w populacji mITT chorych otrzymujących wlew Axi-cel lub Tisa-cel

^ na podstawie podanego w publikacji odsetka nie możliwe było obliczenie wartości n

^^ przedstawiono sumaryczną częstość występowania odpowiedzi CR+PR

7.2. Bezpieczeństwo

Ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji, również w przypadku profilu bezpieczeństwa zdecydowano o prostym zestawieniu danych. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku badań dla terapii CAR-T, większość miała charakter obserwacyjny (głównie były to badania retrospektywne). Odnaleziono wyłącznie po jednym badaniu klinicznym dla Axi-cel (*ZUMA-1*) i Tisa-cel (*JULIET*).

We wszystkich badaniach obserwacyjnych dla CAR-T, ocena profilu bezpieczeństwa skupiała się przede wszystkim na dwóch kluczowych aspektach, jakimi są częstość występowania zespołu uwalniania cytokin (CRS) oraz toksycznego działania na układ nerwowy / zespołu neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).

W badaniach dla LON nie zaobserwowano występowania CRS. Z kolei w przypadku Axi-cel, w badaniu klinicznym *ZUMA-1* występowanie CRS o dowolnym i o ≥ 3 stopniu nasilenia zgłoszono u odpowiednio 93% i 11% chorych, natomiast w badaniach obserwacyjnych u odpowiednio 82-97% i 5-16% chorych. W badaniach dla Tisa-cel występowanie CRS o dowolnym i o ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniu klinicznym *JULIET* zgłoszono u odpowiednio 57% i 23% chorych, a w badaniach obserwacyjnych u odpowiednio 29-79% i u żadnego do 13% chorych.

W badaniach dla LON zaburzenia układu nerwowego ogółem zgłoszono u 28% chorych, przy czym nie raportowano występowania ICANS. Z kolei w przypadku Axi-cel, w badaniu klinicznym *ZUMA-1* toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS o dowolnym i o ≥ 3 stopniu nasilenia zgłoszono u odpowiednio 64% i 30% chorych, natomiast w badaniach obserwacyjnych u odpowiednio 32-73% i 11-43% chorych. W badaniach dla Tisa-cel występowanie toksycznego działania na układ nerwowy / ICANS o dowolnym i o ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniu klinicznym *JULIET* zgłoszono u odpowiednio 20% i 11% chorych, a w badaniach obserwacyjnych u odpowiednio 5-30% i u żadnego do 9% chorych.

W związku z faktem, że podczas stosowania terapii CAR-T bardzo często obserwowane są CRS oraz neurologiczne działania niepożądane, w tym ICANS, chorzy muszą być codziennie monitorowani w kwalifikowanej placówce klinicznej przez co najmniej 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i toksyczności neurologicznej/ICANS. Co więcej, chorzy muszą zostać poinformowani o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności

uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i toksyczności neurologicznej/ICANS. W zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego należy koniecznie monitorować parametry życiowe i wydolność narządów [ChPL Yescarta, ChPL Kymriah].

Stosowanie terapii CAR-T stanowi zatem znaczne obciążenie dla chorego, zarówno pod względem fizycznym, psychicznym i ekonomicznym jak również wpływa na pogorszenie jakości życia, szczególnie biorąc pod uwagę, że ciężkie CRS i neurologiczne działania niepożądane, mogą zagrażać życiu lub nawet prowadzić do zgonu.

Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa w oparciu o odnaleziona badania oraz charakterystyki produktów leczniczych przedstawiono poniżej.

Tabela 37.
Zestawienie wyników bezpieczeństwa LON vs CAR-T (Axi-cel i Tisa-cel)

Badanie (publikacja)	Liczba chorych	TEAE ogółem n (%)	TEAE ≥3. st. n (%)	CRS ogółem n (%)	CRS ≥3. st./ ciężkie n (%)	Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ogółem n (%)	Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ≥3. st./ ciężkie n (%)	Działania niepożądane wg ChPL
LON								
LOTIS-2 (Caimi 2023, EPAR 2023)	145	143 (98,6)	107 (73,8)	Nie zgłoszono	Nie zgłoszono	41 (28,3) (zaburzenia układu nerwowego ogółem)	b/d	Działania niepożądane u chorych leczonych LON występujące bardzo często (≥1/10) obejmują: niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, wysięk opłucnowy, duszność, bóle brzucha, biegunkę, nudności, wymioty, zaparcia, wysypkę, świąd, rumień, obrzęk obwodowy, zmęczenie, zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności AST, zwiększenie aktywności ALT i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
Axi-cel								
ZUMA-1 (Neelapu 2023, Locke 2019)	108	108 (100,0)	106 (98,1)	94 (93,1)/ N=101 (OBS: 5 lat)	11 (10,9)/ N=101 (OBS: 5 lat)	65 (64,4)/ N=101 (OBS: 5 lat)	30 (29,7)/ N=101 (OBS: 5 lat)	Działania niepożądane u chorych leczonych Axi-cel występujące bardzo często (≥1/10) obejmują zakażenia nieswoistymi patogenami, zakażenie wirusowe, zakażenie bakteryjne, gorączkę neutropeniczną, neutropenię, limfopenię, leukopenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zespół uwalniania cytokin, zmniejszenie stężenia immunoglobulin, hiponatremię,
Grana 2021 (Grana 2021)	37	b/d	b/d	36 (97,3)	6 (16,2)	27 (73,0)	16 (43,2)	
CIBMTR (Jacobson 2022)	739	b/d	b/d	612 (82,8)	73 (9,9)	425 (57,5)	193 (26,1)	
Nastoupil 2020 (Nastoupil 2020)	275	b/d	b/d	251 (91,3)	19 (6,9)	189 (68,7)	85 (30,9)	
Spanjaart 2023 (Spanjaart 2023)	145	b/d	b/d	133 (91,7)	7 (4,8)	90 (62,1)	32 (22,1)	

Badanie (publikacja)	Liczba chorych	TEAE ogółem n (%)	TEAE ≥3. st. n (%)	CRS ogółem n (%)	CRS ≥3. st./ciężkie n (%)	Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ogółem n (%)	Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ≥3. st./ciężkie n (%)	Działania niepożądane wg ChPL
GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)	101	b/d	b/d	91 (90,1)	8 (7,9)	42 (41,6)	16 (15,8)	hipofosfatemię, hiperurykemię, hiperglikemię, zmniejszone łaknienie, majaczenia, bezsenność, encefalopatię, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, tachykardię, arytmie, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, kaszel, wymioty, biegunkę, zaparcia, ból brzucha, nudności, zwiększoną aktywność transaminaz, wysypkę, zaburzenia ruchowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączkę, obrzęk, zmęczenie, dreszcze
GLA-DRST (Bethge 2022)	173	b/d	b/d	141 (81,5)	18 (10,4)	77 (44,5)	28 (16,2)	
Bücklein 2023 (Bucklein 2023)	214 – FS	b/d	b/d	193 (90,2)	18 (8,4)	128 (59,8)	55 (25,7)	
NCCP (Kuhn 2022)	224	b/d	b/d	208 (92,9)	17 (7,6)	99 (44,2)	44 (19,6)	
Kwon 2023 (Kwon 2023)	134	b/d	b/d	118 (88,1)	11 (8,2)	57 (42,5)	24 (17,9)	
Riedell 2022 (Riedell 2022)	156	b/d	b/d	133 (85,3)	14 (9,0)	88 (56,4)	60 (38,5)	
Sesques 2020 (Sesques 2020)	28	b/d	b/d	26 (92,9)	2 (7,1)	9 (32,1)	3 (10,7)	
CIBMTR (Shadman 2022)	145	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	
Tisa-cel								
JULIET (Schuster 2021)	115	115 (100,0)	104 (90,4)	66 (57,4)	26 (22,6)	23 (20,0)	13 (11,3)	Działania niepożądane u chorych leczonych Tisa-cel występujące bardzo często (≥1/10) obejmują zakażenia (patogen nieokreślony, zakażenia wirusowe, zakażenia bakteryjne), niedokrwistość, gorączkę neutropeniczną, neutropenię, małopłytkowość, zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemię, zmniejszone łaknienie, hipokaliemię, hipofosfatemię, ból głowy, encefalopatię, tachykardię, krwotok,
Ahmed 2023 (Ahmed 2023)	64 – chorzy hospitalizowani	b/d	b/d	37 (57,8)	2 (3,1)	11 (17,2)	3 (4,7)	
	93 – chorzy ambulatoryjni	b/d	b/d	27 (29,0)	1 (1,1)	5 (5,4)	0 (0,0)	
Iacoboni 2021 (Iacoboni 2021)	75	b/d	b/d	53 (70,7)	4 (5,3)	11 (14,7)	1 (1,3)	
Nasta 2022 (Nasta 2022)	72	b/d	b/d	29 (40,3)	0 (0,0)	4 (5,6)	2 (2,8)	
GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)	91	b/d	b/d	59 (64,8)	4 (4,4)	13 (14,3)	5 (5,5)	

Badanie (publikacja)	Liczba chorych	TEAE ogółem n (%)	TEAE ≥3. st. n (%)	CRS ogółem n (%)	CRS ≥3. st./ciężkie n (%)	Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ogółem n (%)	Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ≥3. st./ciężkie n (%)	Działania niepożądane wg ChPL
GLA-DRST (Bethge 2022)	183	b/d	b/d	119 (65,0)	24 (13,1)	40 (21,9)	12 (6,6)	hipotensję, nadciśnienie tętnicze, kaszel, duszność, niedotlenienie narządów i tkanek, biegunkę, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha, wysypkę, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, ostre uszkodzenie nerek, gorączkę, uczucie zmęczenia, obrzęk, ból, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Bücklein 2023 (Bucklein 2023)	160 – FS	b/d	b/d	122 (76,3)	11 (6,9)	48 (30,0)	11 (6,9)	
NCCP (Kuhnl 2022)	76	b/d	b/d	56 (73,7)	6 (7,9)	11 (14,5)	3 (3,9)	
Kwon 2023 (Kwon 2023)	127	b/d	b/d	93 (73,2)	8 (6,3)	21 (16,5)	6 (4,7)	
Riedell 2022 (Riedell 2022)	84	b/d	b/d	33 (39,3)	1 (1,2)	9 (10,7)	1 (1,2)	
Sesques 2020 (Sesques 2020)	33	b/d	b/d	26 (78,8)	3 (9,1)	8 (24,2)	3 (9,1)	

7.3. Skuteczność i bezpieczeństwo CAR-T w Polsce

Na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia w listopadzie 2023 roku opublikowany został raport „Monitorowanie zaawansowanych kosztochłonnych terapii nowotworów krwi na podstawie danych NFZ: tisagenlecleucel i aksykabtagen cyloleucel” [NFZ CAR-T 2023].

W raporcie podkreślono, że Axi-cel i Tisa-cel należą do wysoce kosztochłonnych terapii. Urzędowa cena zbytu jednego opakowania leku Kymriah® (Tisa-cel) lub Yescarta® (Axi-cel), tj. zastosowanie terapii dla jednego chorego, wynosi obecnie 1,4 mln zł (stan na wrzesień 2023). Zgodnie z komunikatem SWIAD do końca czerwca 2023 r. w ramach Programu lekowego B.12 (dawniej B.93) sprawozdano zastosowanie terapii CAR-T u 62 chorych, w tym Tisa-cel u 38, a Axi-cel u 24, na łączną kwotę 86,32 mln złotych [NFZ CAR-T 2023].

Równocześnie autorzy raportu przedstawili dane dotyczące skuteczności terapii. Dane wskazują, że u chorych dla których możliwe było zachowanie pełnego 90- i 180-dniowego okresu obserwacji, po 3 i 6 miesiącach od podania terapii CAR-T zgon zgłoszono u odpowiednio 17% i 38% chorych po Tisa-cel oraz u odpowiednio 22% i 50% chorych po Axi-cel [NFZ CAR-T 2023].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Śmiertelność chorych po zastosowaniu terapii CAR-T wg liczby dni od podania

Lek	10 dni	30 dni	90 dni	180 dni
Tisa-cel	2,6% (1 z 39 chorych)	5,1% (2 z 39 chorych)	16,7% (6 z 36 chorych)	37,9% (11 z 29 chorych)
Axi-cel	0% (0 z 26 chorych)	3,8% (1 z 26 chorych)	21,7% (5 z 23 chorych)	50% (8 z 16 chorych)

Źródło: NFZ CAR-T 2023

Uwzględniano wyłącznie chorych, dla których zachowany był pełny okres obserwacji. Jako końcową datę obserwacji przyjęto 31.08.2023 r.

Dodatkowo w raporcie przeprowadzono analizę powikłań oraz przypadków remisji/progresji choroby u chorych po podaniu terapii CAR-T. Wystąpienie remisji zgłoszono u co najmniej 36% chorych leczonych Tisa-cel oraz co najmniej 9% chorych leczonych Axi-cel. Progresję choroby zgłoszono natomiast u co najmniej 27% chorych leczonych Tisa-cel oraz co najmniej 4,5% chorych leczonych Axi-cel. Z kolei występowanie CRS zgłoszono u co najmniej 36% chorych leczonych Tisa-cel oraz co najmniej 45% chorych leczonych Axi-cel [NFZ CAR-T 2023].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania powikłań oraz przypadków remisji/progresji choroby

Lek	Wystąpienie CRS	Wystąpienie remisji choroby	Wystąpienie wznowy/progresji choroby
Tisa-cel	(co najmniej) 8 chorych (36%)	(co najmniej) 8 chorych (36%)	(co najmniej) 6 chorych (27%)
Axi-cel	(co najmniej) 10 chorych (45%)	(co najmniej) 2 chorych (9%)	(co najmniej) 1 chory (4,5%)

Źródło: NFZ CAR-T 2023

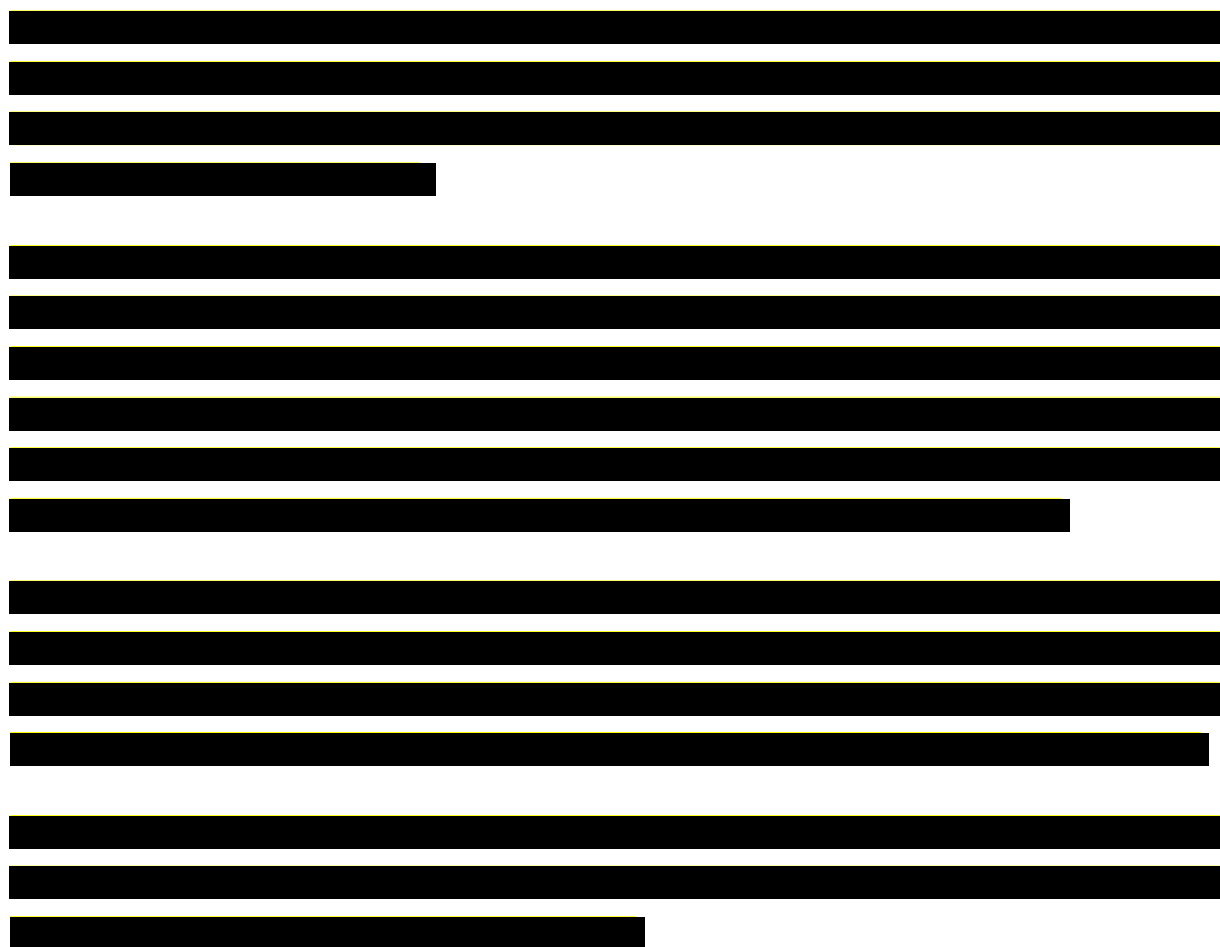
Analiza badań RWE wskazuje na niższą skuteczność terapii CAR-T w porównaniu z tą raportowaną w badaniach rejestracyjnych. Dodatkowo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej chorzy nie są objęci rygorystycznymi standardami badań *JULIET* i *ZUMA-1*. W badaniu *Grana 2021* 90% włączonych chorych otrzymało wcześniej ≥ 3 linie terapii, wielu chorych otrzymujących CAR-T miało również szybko postępującą chorobę przed rozpoczęciem leczenia. Ponieważ wskaźniki wyleczeń są lepsze w przypadku CAR-T stosowanych w trzeciej linii (15%) niż w przypadku chemioterapii drugiej linii lub autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (około 5%), należy rozważyć zasadność oferowania terapii CAR-T chorym na wcześniejszym etapie choroby [Grana 2021].

Należy równocześnie pamiętać o szeregu ograniczeń związanych z terapią CAR-T, tj.:

- konieczność przeprowadzenia leczenia w ośrodkach spełniających ściśle warunki upoważniające do prowadzenia leczenia;
- ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin oraz prawdopodobnie wynikającej z niego wysokiej neurotoksyczności — ogólnoustrojowej reakcji zapalnej organizmu będącej niepożądaną reakcją odpornościową na terapię CAR-T;
- długi czas oczekiwania na wyprodukowanie CAR-T – wynoszący nawet wiele tygodni;
- ryzyko, że antygeny, przeciwko którym skierowana jest terapia CAR-T, pojawią się nie tylko na komórkach nowotworowych, ale również w pewnym stopniu na komórkach prawidłowych – co może prowadzić do niszczenia prawidłowych komórek;
- czasowa remisja – u wielu chorych wyzwaniem stanowi uniknięcie nawrotu choroby [NFZ CAR-T 2023, Kierasińska 2021].

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka

8.1. Zestawienie TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla LON oraz poszczególnych komparatorów

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

Z zaprezentowanego w niniejszym rozdziale zestawienia wynika, że profil bezpieczeństwa LON w porównaniu z komparatorami jest korzystny.

Szczegóły dotyczące częstości występowania wybranych TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla poszczególnych terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Zestawienie TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla poszczególnych terapii

TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia		Tafa-Len*
Neutropenia		49%
Małopłytkowość		17%
Zwiększona aktywność GGT		b/d
Niedokrwistość		7%
Leukopenia		11%
Hipofosfatemia		b/d
Limfopenia		b/d
Hipokaliemia		6%
Gorączka neutropeniczna		12%
Zakażenie dolnych dróg oddechowych		b/d
Biegunka		b/d
Zmęczenie		b/d
Nudności		b/d
Wymioty		b/d

Źródło: ██████████ NICE 2022*

*ze względu na brak wskazanego źródła dla wyników bezpieczeństwa Tafa-Len ██████████
██████████ przedstawiono dane z dokumentu NICE 2022

8.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ChPL Zynlonta®;
- FDA 2022;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

8.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.2.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Wysiłek i obrzęk

U chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® zgłaszano występowanie ciężkich wysięków i obrzęków. Chorych należy monitorować pod kątem wystąpienia nowych lub nasilenia się obrzęków lub wysięków. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta® w przypadku obrzęku lub wysięku stopnia 2. lub wyższego, aż do czasu ustąpienia toksyczności. U chorych, u których wystąpią objawy wysięku opłucnowego lub wysięku osierdziowego, takie jak nowa lub nasiloną duszność, ból w klatce piersiowej i (lub) wodobrzusze, takie jak opuchlizna brzucha i wzdęcia, należy rozważyć diagnostykę obrazową. Należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku obrzęków lub wysięków.

Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Zynlonta® może spowodować poważną lub ciężką mielosupresję, w tym neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość. Przed każdą dawką produktu leczniczego Zynlonta® należy wykonać pełną morfologię krwi. Cytopenie mogą wymagać częstszej kontroli laboratoryjnej i (lub) przerwania, zmniejszenia dawki lub zakończenia podawania produktu leczniczego Zynlonta®. W razie konieczności należy rozważyć profilaktyczne podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów.

Zakażenia

U chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® zgłaszano występowanie śmiertelnych i ciężkich zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. Chorych należy kontrolować pod kątem nowych lub nasilających się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą świadczyć o zakażeniu. W przypadku infekcji stopnia 3. lub 4. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta®, aż do ustąpienia zakażenia.

Reakcje nadwrażliwości na światło i reakcje skórne

U chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych. W badaniach klinicznych stosowano doustne i miejscowe kortykosteroidy oraz leczenie przeciwsłoneczne w celu leczenia reakcji skórnych. Chorych należy kontrolować pod kątem nowych lub nasilających się reakcji skórnych, w tym reakcji nadwrażliwości na światło. W przypadku ciężkich (stopnia 3.) reakcji skórnych należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta®, aż do ich ustąpienia. Chorych należy poinformować, aby zminimalizowali lub unikali ekspozycji na bezpośrednie naturalne lub sztuczne światło słoneczne, w tym ekspozycji przez szklane okna. Chorych należy poinstruować, aby chronili skórę przed światłem słonecznym poprzez noszenie odzieży chroniącej przed słońcem i (lub) stosowanie produktów z filtrem przeciwsłonecznym. Jeśli wystąpi reakcja skórna lub wysypka, należy rozważyć konsultację dermatologiczną.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Produkt leczniczy Zynlonta® może powodować uszkodzenie zarodka i płodu w przypadku podawania kobiecie w okresie ciąży, ponieważ zawiera związek genotoksyczny (SG3199), który wpływa na aktywnie dzielące się komórki. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Zynlonta® i w ciągu 10 miesięcy po ostatniej dawce. Mężczyzn z partnerkami w wieku rozrodczym należy poinformować, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Zynlonta® i w ciągu 7 miesięcy po ostatniej dawce.

Płodność

W badaniach nieklinicznych lonkastuksymab tezyryny była związana z toksycznym działaniem na jądra, może zatem zaburzać męskie funkcje rozrodcze i płodność.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u ludzi dla lonkastuksymabu tezyryny, wolnej tezyryny, SG3199 i powiązanych metabolitów. Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

8.2.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania lonkastuksymabu tezyryny

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi lonkastuksymabu tezyryny były: zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy (35,8 %), neutropenia (34,9 %), zmęczenie (30,2 %), niedokrwistość (28,8 %), małopłytkowość (28,4 %), nudności (26,5 %), obrzęk obwodowy (23,3 %) i wysypka (20,0 %). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 3 . stopnia) były: neutropenia (24,2 %), zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy (17,2 %), małopłytkowość (15,8 %), niedokrwistość (11,6 %) i zakażenia (9,8 %).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były neutropenia z gorączką (3,3 %), bóle brzucha, duszność i wysięk opłucnowy (po 1,9 %). Infekcja płuc została zidentyfikowana jako działanie niepożądane związane z wynikiem śmiertelnym (0,5 %).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy (8,8 %), obrzęk obwodowy (2,8 %), małopłytkowość (1,9 %), wysięk opłucnowy i osierdziowy (po 1,4 %). Częstość modyfikacji lub przerwania dawki z powodu działań niepożądanych wynosiła 47,4 %.

Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zmniejszenia dawki było zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy (3,3 %), a najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia dawki było zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy (17,7 %), neutropenia (11,2 %) i małopłytkowość (7,9 %).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na danych dotyczących 215 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy otrzymywali produkt leczniczy Zynlonta® w monoterapii jako infuzję dożylną w zalecanej dawce początkowej (0,15 mg/kg) w dwóch badaniach, z których 145 chorych uczestniczyło w kluczowym badaniu fazy II (LOTIS-2), a 70 chorych uczestniczyło w badaniu fazy I. Chorzy byli poddani ekspozycji na produkt leczniczy Zynlonta® przez medianę 45 dni (zakres 1; 569 dni).

O ile nie podano inaczej, częstości działań niepożądanych opierają się na częstościach zdarzeń niepożądanych ze wszystkich przyczyn w badaniach klinicznych, gdzie część zdarzeń dla działań niepożądanych może mieć inne przyczyny niż produkt leczniczy, takie jak choroba, inne produkty lecznicze lub przyczyny niepowiązane.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz sklasyfikowano według częstości występowania jako: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Zynlonta®. Częstość nieznaną oznacza częstość, która nie może być określona na podstawie dostępnych danych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według stopnia nasilenia, od najwyższego do najniższego.

Tabela 41.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL leczonych produktem leczniczym Zynlonta®

	Lonkastuksymab tezyryny	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc* (obejmuje zakażenie płuc), zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dolnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
	Zatrzymanie płynów	Często
	Przeciążenie płynami	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Letarg	Często
Zaburzenia serca	Wysiłek osierdziowy	Często
	Zapalenie osierdzia	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wysiłek opłucnowy, duszność**	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha***, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia	Bardzo często
	Wodobrzusze	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, rumień	Bardzo często
	Reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka plamistogrudkowa, hiperpigmentacja skóry, wysypka ze świądem, obrzęk twarzy, pęcherzowe zapalenie skóry	Często
	Wysypka krostkowa	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból karku, ból kończyny, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Często
	Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, dyskomfort w kończynie	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy, zmęczenie	Bardzo często

	Lonkastuksymab tezyryny	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk twarzy, astenia, opuchlizna obwodowa, opuchlizna, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Często
	Obrzęk uogólniony, obrzęk	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Bardzo często

* Powiązane działania niepożądane stopnia 5.

** Dusznosc obejmuje dusznosc i dusznosc wysilkowa

*** Bole brzucha obejmują ból brzucha, uczucie dyskomfortu w brzuchu, ból dolnej części brzucha i ból górnej części brzuch

8.2.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Wysiłek i obrzęk

U chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® występowały ciężkie wysięki i obrzęki. Obrzęk i wysięk stopnia ≥ 3 . Wystąpiły u 5,6 % chorych. Wysiłek osierdziowy stopnia 3. lub 4. Wystąpił u 1,4 % chorych. Wysiłek opłucnowy stopnia 3. Wystąpił u 2,8 %, obrzęk obwodowy i wodobrzusze stopnia 3. U 1,4 %, a obrzęk obwodowy stopnia 3. U 0,5 % chorych. Wysiłek i obrzęk prowadziły do przerwania leczenia u 5,1 % chorych. Nie wystąpiły przypadki zgonów związane z wysiękiem lub obrzękiem. Mediana czasu do wystąpienia wysięku i obrzęku stopnia ≥ 3 . Wynosiła odpowiednio 115 dni i 101 dni.

Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Zynlonta® może spowodować ciężką mielosupresję. Neutropenia stopnia 3. lub 4. Wystąpiła u 24,2 %, małopłytkowość stopnia 3. lub 4. U 15,8 % oraz niedokrwistość stopnia 3. lub 4. U 11,6 % chorych. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 3,3 % chorych. Małopłytkowość i neutropenia prowadziły do przerwania leczenia u odpowiednio 1,9 % i 0,5 % chorych. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Mediana czasu do wystąpienia neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości stopnia 3. lub 4. Wynosiła odpowiednio 36,0 dni, 28,5 dni i 22,0 dni.

Zakażenia

U chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® wystąpiły powodujące zgon i ciężkie zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Zakażenia stopnia ≥ 3 . Wystąpiły u 9,8 % chorych

z towarzyszącym zakażeniem prowadzącym do zgonu u 0,5 % chorych. Zakażenia prowadziły do przerwania leczenia u 0,9 % chorych.

Reakcje skórne

U chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® wystąpiły ciężkie reakcje skórne. Reakcje skórne stopnia 3. Wystąpiły u 3,7 % chorych i były to reakcja nadwrażliwości na światło (1,4 %), wysypka (0,9 %), wysypka krostkowa (0,5 %), wysypka plamisto-grudkowa (0,5 %) i rumień (0,5 %). Nie wystąpiły reakcje skórne stopnia 4. lub 5. Trzech chorych (1,4 %) przerwało stosowanie produktu leczniczego Zynlonta® z powodu reakcji skórnych stopnia 1.-2., a żaden chory nie przerwał stosowania produktu leczniczego Zynlonta® z powodu ciężkiej reakcji skórnej. Mediana czasu do wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło stopnia 3. Wynosiła 32,0 dni, a reakcji skórnych innych niż nadwrażliwości na światło wynosiła 56,0 dni. U chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® zgłaszano występowanie poważnych reakcji skórnych. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Zynlonta® stosowano doustne i miejscowe kortykosteroidy i leczenie przeciwsłoneczne w celu leczenia reakcji skórnych .

Badania czynności wątroby

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby o stopniu ciężkości ≥ 3 . Wystąpiły u 19,5 % chorych, przy czym zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy (GGT) stopnia 3. lub 4. Wystąpiło u 17,2 % chorych. Zwiększenie aktywności GGT prowadziło do opóźnienia podania dawki, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia odpowiednio u 17,7%, 3,3% i 8,8% chorych. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 3. Wystąpiło u 2,8 %, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi u 1,4 %, a zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej u 0,9 % chorych. Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi odnotowano u 2,8 % chorych, przy czym stopnia 3. występowało u 1,4 % chorych.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane leku zidentyfikowano na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego Zynlonta® do obrotu. Ponieważ te działania są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze jest możliwe rzetelne oszacowanie częstości występowania lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: teleangiektazja, pęcherze, wysypka pęcherzykowa (częstość nieznana)

8.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem leku Zynlonta® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- wysięk i obrzęk;
- mielosupresję;
- zakażenia;
- reakcje skórne;
- toksyczny wpływ na zarodek i płód.

W dokumencie *FDA 2022* klinicznie znaczące działania niepożądane, zgłoszone u <10% chorych (o dowolnym stopniu nasilenia) leczonych produktem leczniczym Zynlonta® były zgodne z wskazanymi w ChPL Zynlonta® i obejmowały:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego, takie jak gorączka neutropeniczna;
- zaburzenia serca, takie jak wysięk osierdziowy;
- zakażenia, takie jak zapalenie płuc (obejmujące zapalenie płuc i zakażenie płuc), posocznica (posocnicę, posocnicę w wyniku zakażenia *E. coli* i wstrząs septyczny);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, takie jak hiperpigmentacja;
- zaburzenia ogólne, takie jak wynaczynienie w miejscu infuzji.

8.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zynlonta®. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie *ADRReport* należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń serca, oraz zaburzeń żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie *WHO* należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzenia obejmujące urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Tabela 42.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO UMC u chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 6.11.2023)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7
Zaburzenia żołądka i jelit	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22
Baza WHO (data zbierania danych: 5.11.2023)	
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9
Zaburzenia żołądka i jelit	14
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	46
Badania diagnostyczne	11
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	9

8.1. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Zynlonta® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2023 roku [EPAR 2023].

DLBCL jest agresywną chorobą o krótkiej oczekiwanej długości życia, jeśli nie jest leczona. Dzięki obecnie dostępnym opcjom terapeutycznym, około 50% nowo rozpoznanych chorych może zostać wyleczonych. U około 10% do 15% chorych występuje pierwotna choroba oporna na leczenie (brak odpowiedzi lub nawrót choroby w czasie 3 miesięcy terapii), a kolejne 20% do 25% chorych ma nawrót choroby, zwykle w czasie pierwszych 2 lat po wystąpieniu początkowej odpowiedzi.

U chorych z progresją lub nawrotem po leczeniu pierwszego rzutu, docelowym leczeniem ratunkowym jest chemioterapia, głównie schematami opartymi na platynie i/lub gemcytabinie, a następnie wysokodawkową chemioterapię (HDC) z następczym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT).

Możliwości leczenia chorych, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby po leczeniu DLBCL drugiej linii są ograniczone i nie ma konsensusu odnośnie optymalnego leczenia. Możliwe opcje leczenia, zalecane przez wytyczne ESMO i NCCN, obejmują drugą HDC-ASCT,

allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami lub opiekę paliatywną. Pomimo niedawno zatwierdzonych nowych metod leczenia, takich jak polatuzumab wedotyny (Polivy®) i tafasytamab (Minjuvi®), żadne leczenie nie zostało uznane za standard opieki. W związku z tym pozostaje niezaspokojona potrzeba medyczna dla chorych z R/R DLBCL.

Głównym dowodem na skuteczność lonkastuksymabu tezyryny jest kluczowe badanie fazy II *LOTIS-2*, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo LON u chorych z R/R DLBCL. Komitet podkreślił, że preferowanym badaniem byłoby RCT, w którym grupę kontrolną stanowiłyby interwencje wybrane przez lekarzy (ang. *physicians' best choice*). Równocześnie podkreślono, że biorąc pod uwagę niską częstość występowania i rokowanie w tej sytuacji klinicznej, projekt kluczowego badania został zatwierdzony, a jego otwarty charakter jest akceptowalny. Rokowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do HDC-ASCT, ponieważ choroba jest oporna na wstępną chemioterapię, lub u których nawrót choroby nastąpił wcześniej po HDC-ASCT, jest bardzo niepomyślne.

Główne wątpliwości dotyczące oceny stosunku korzyści do ryzyka wiążą się z krótkim czasem trwania obserwacji, ograniczeniami związanymi z metodyką badania (jednoramienne) oraz różnicą w DOR i PFS między badaniem kluczowym (*LOTIS-2*) a badaniem wspomagającym (*ADCT-402*)¹⁶. Wnioskodawca przedstawił porównanie LON z zatwierdzonymi i zalecanymi terapiami w R/R DLBCL, wykorzystując porównanie pośrednie skorygowane o dopasowanie populacji (MAIC) z danymi historycznymi. Biorąc pod uwagę ograniczenia tych badań porównawczych oraz uwzględniając wyniki skuteczności, uważa się, że monoterapia LON odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych.

Najważniejsze obawy dotyczące bezpieczeństwa są związane z toksycznym działaniem wywieranym na szpik kostny. Odnotowano również przypadki gorączki neutropenicznej, dlatego konieczne jest wyjaśnienie, czy obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów B, które może mieć wpływ na liczbę zakażeń. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały obrzęk lub wysięk. Ryzyko obrzęku i wysięku zostało określone jako ważne

¹⁶ Należy zwrócić uwagę, na istotną różnicę między badaniami *LOTIS-2* a *ADCT-402*, która może wpływać na wyniki osiągnięte przez chorych. Badanie *ADCT-402* zostało wykluczone z niniejszej analizy, ponieważ włączano do niego chorych po niepowodzeniu ≥ 1 linii leczenia z R/R DLBCL. Wnioskowana populacja obejmuje chorych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego. W związku z powyższym należy oczekiwać, że wyniki uzyskane u chorych po niepowodzeniu ≥ 1 linii (z badania *ADCT-402*), w tym DOR i PFS, będą odmienne od chorych po niepowodzeniu ≥ 2 liniach leczenia (badanie *LOTIS-2*).

zidentyfikowane ryzyko określone w planie zarządzania ryzykiem. W celu zapewnienia pełnej oceny bezpieczeństwa Wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia ostatecznych wyników dla kluczowego badania *LOTIS-2* jako szczególnego zobowiązania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ogólnie rzecz biorąc, profil bezpieczeństwa LON jest zgodny z profilem bezpieczeństwa innych koniugatów przeciwciało-lek (ADC) i wydaje się ogólnie możliwy do opanowania.

W dokumencie *EPAR 2023* podkreślono, że ze względu na potwierdzoną w badaniu klinicznym skuteczność (ORR i CRR wynoszący odpowiednio 48,3% i 24,1% z medianą DOR 13,37 mies.), nowy mechanizm działania w leczeniu DLBCL oraz natychmiastową dostępność, lonkastuksymab tezyryny, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną.

EMA uznała, że korzyść terapeutyczna lonkastuksymabu tezyryny jest znacząca w proponowanej populacji docelowej, szczególnie w przypadku braku dostępu lub bardzo ograniczonego dostępu do innych opcji terapeutycznych, przede wszystkim gdy istnieje małe prawdopodobieństwo, że dostępne opcje będą skuteczne, lub gdy jest to preferowana opcja ze względu na jej skuteczność i profil bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę pozytywny stosunek korzyści do ryzyka, złe rokowanie u chorych z R/R DLBCL, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie systemowe oraz fakt, że odmienny mechanizm działania leku prowadzi do korzystnego profilu bezpieczeństwa, korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko związane z faktem, że dodatkowe dane są nadal wymagane.

Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) stosowanego w monoterapii u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z dużych komórek B (HGBCL), po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego uznano za pozytywny.

9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla lonkastuksymabu tezyryny – w analizie wykorzystano dowody z jednoramiennego badania eksperymentalnego. Należy równocześnie zwrócić uwagę, że EMA w dokumencie *EPAR 2023*, mając na względzie niską częstość występowania choroby i złe rokowanie chorych w tej sytuacji klinicznej, podkreśliła, że projekt kluczowego badania został zatwierdzony, a jego otwarty charakter jest akceptowalny;
 - wyniki przedstawiono dla populacji obejmującej chorych na R/R DLBCL, w tym DLBCL NOS, HGBCL oraz PMBCL. Populacja wnioskowana nie obejmuje chorych na PMBCL, zatem jest zawężona względem populacji włączonej do badania *LOTIS-2*. Jak wskazano w dokumencie *EPAR 2023* dowody na skuteczność produktu leczniczego Zynlonta® w podtypie PMBCL były niewystarczające, aby uwzględnić PMBCL we wskazaniu rejestracyjnym. Należy podkreślić, że jest to pewne ograniczenie, które jednak nie ma znaczącego wpływu na wyniki, bowiem populacja wnioskowana stanowi około 95% populacji badanej;
 - nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla lonkastuksymabu tezyryny stosowanego w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji;
 - w celu wykonania porównania z komparatorami (Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT) w raporcie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC, czyli porównania bez uwzględnienia wspólnej referencji. Technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. Biorąc pod uwagę, że jedyne dostępne dotychczas badanie dla lonkastuksymabu tezyryny to badania jednoramienne wykorzystanie metody MAIC jest w pełni uzasadnione – analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i zwiększenie wiarygodności wykonanych porównań interwencji i komparatorów. Należy podkreślić, że analiza MAIC
-

została wykonana zgodnie z techniczną dokumentacją *NICE 2013* dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji;

[Redacted content]

[Redacted text block]

- w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa LON względem Axi-cel i Tsa-cel, przedstawiono proste zestawienie danych.

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Zynlonta® oceniono w oparciu o wyniki otwartego, jednoramiennego badania *LOTIS-2*, w którym uczestniczyło 145 dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL (w tym DLBCL NOS, HGBCL i PMBCL) po zastosowaniu co najmniej 2 wcześniejszych schematów terapii systemowej.

Chorzy otrzymywali produkt leczniczy Zynlonta® w dawce 0,15 mg/kg co 3 tygodnie przez 2 cykle, następnie 0,075 mg/kg co 3 tygodnie przez kolejne cykle. Leczenie kontynuowano przez 1 rok lub dłużej, jeśli chory odnosił korzyści kliniczne, lub do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wśród 145 chorych, którzy otrzymali produkt leczniczy Zynlonta®, mediana liczby cykli wynosiła 3 (zakres: 1; 26), przy czym 60% chorych otrzymało ≥ 3 . cykle, a 34 % otrzymało ≥ 5 . cykli.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny względem komparatorów (Pola-BR, Tafa-Len, CIT/CT) przedstawiono w oparciu o wyniki analizy MAIC.

10.1. Skuteczność lonkastuksymabu tezyryny

Wyniki badania *LOTIS-2* potwierdzają, że terapia lonkastuksymabem tezyryny u chorych na R/R DLBCL (w tym DLBCL NOS i HGBCL) prowadzi do uzyskania całkowitej i trwałej odpowiedzi na leczenie. Wyniki dla populacji całkowitej (N=145) oraz populacji z CR (N=36) podsumowano poniżej.

Dla DCO: 15.09.2022, w populacji całkowitej wykazano, że:

- częstość występowania **ORR** wyniosła 48,3%;
- częstość występowania **CR** wyniosła 24,8%;
- mediana **DOR** wyniosła 13,37 mies., a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 12 i 24 mies. Wyniosło odpowiednio 54,7% i 44,6%;
- mediana **OS** wyniosła 9,53 mies., a prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 12 i 24 mies. Wyniosło odpowiednio 39% i 29,5%;
- mediana **PFS** wyniosła 4,93 mies., a prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 12 i 24 mies. Wyniosło odpowiednio 33,5% i 25,9%.

Dla DCO: 15.09.2022, w podgrupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie wykazano, że:

- mediana **DOR** nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 12 i 24 mies. Wyniosło odpowiednio 82,8% i 72,4%;
- mediana **OS** nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 12 i 24 mies. Wyniosło odpowiednio 77,1% i 68,2%;
- mediana **PFS** nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 12 i 24 mies. Wyniosło odpowiednio 82,9% i 72,5%;
- mediana **RFS** nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo utrzymania RFS przez 12 i 24 mies. Wyniosło odpowiednio 83,2% i 72,8%.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Podsumowanie kluczowych wyników z badania LOTIS-2

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Chorzy z CR
ORR wg CIR – DCO:15.09.2022		
Liczba chorych	145	-
n (%)	70 (48,3)	-
CR wg CIR – DCO:15.09.2022		
Liczba chorych	145	-
n (%)	36 (24,8)	-
DOR – DCO:15.09.2022		
Liczba chorych	70	36
Mediana (95% CI) [mies.]	13,37 (6,87; n/o)	n/o
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 12 mies. (95% CI) [%]	54,7 (37,9; 68,8)	82,8 (59,9; 93,3)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 24 mies. (95% CI) [%]	44,6 (27,9; 60,0)	72,4 (48,1; 86,8)
OS – DCO:15.09.2022		
Liczba chorych	145	36
Mediana (95% CI) [mies.]	9,53 (6,74; 11,47)	n/o
Prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 12 mies. (95% CI) [%]	39,0 (30,7; 47,1)	77,1 (59,4; 87,9)
Prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 24 mies. (95% CI) [%]	29,5 (22,0; 37,4)	68,2 (50,0; 81,0)
PFS – DCO:15.09.2022		
Liczba chorych	145	36
Mediana (95% CI) [mies.]	4,93 (2,89; 8,31)	n/o

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Chorzy z CR
Prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 12 mies. (95% CI) [%]	33,5 (23,3; 44,0)	82,9 (60,0; 93,3)
Prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 24 mies. (95% CI) [%]	25,9 (16,2; 36,7)	72,5 (48,2; 86,8)
RFS – DCO:15.09.2022		
Liczba chorych	-	36
Mediana (95% CI) [mies.]	-	n/o
Prawdopodobieństwo utrzymania RFS przez 12 mies. (95% CI) [%]	-	83,2 (60,5; 93,5)
Prawdopodobieństwo utrzymania RFS przez 24 mies. (95% CI) [%]	-	72,8 (48,5; 87,0)

W ramach badania *LOTIS-2* oceniano także wyniki dotyczące jakości życia (DCO:6.04.2020). Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki kwestionariuszy EQ-5D-5L VAS oraz FACT-Lym. Poprawę jakości życia związaną ze stanem zdrowia obserwowano już po 2 cyklach leczenia. Co istotne, korzyści obserwowano także u chorych w wieku ≥ 65 lat. Średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS w porównaniu z wartością wyjściową wykazała tendencję do poprawy ogólnego stanu zdrowia w całej populacji w czasie badania. Z kolei w przypadku FACT-Lym w domenie funkcjonowania emocjonalnego oraz FACT-Lym LymS (objawy chłoniaka) stwierdzono istotną statystycznie poprawę (zwiększenie) wyniku względem wartości początkowej w C2D1 i/lub C9D1, jednak wielkość zmiany nie była istotna klinicznie. Warto podkreślić, że w czasie wszystkich wizyt podczas leczenia LON większość chorych (>60%) zgłaszała, że „wcale” nie odczuwała lub „trochę” odczuwała działania niepożądane stosowanej terapii.

10.2. Bezpieczeństwo lonkastuksymabu tezyryny

Wyniki badania *LOTIS-2* potwierdzają, że terapia lonkastuksymabem tezyryny u chorych na R/R DLBCL (w tym DLBCL NOS i HGBCL) ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ponadto dla najdłuższej daty odcięcia (DCO:15.09.2022) nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa względem tych raportowanych dla wcześniejszych dat odcięcia.

Wyniki dotyczące częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń (dla DCO:1.03.2021) podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TEAE prowadzących do zgonu** wyniosła 5,5%;
- nie zgłoszono żadnego **TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu**;
- częstość występowania **ciężkich TEAE** wyniosła 39,3%;

- częstość występowania **ciężkich TEAE związanych z leczeniem** wyniosła 15,2%;
- częstość występowania **TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia** wyniosła 73,8%;
- częstość występowania **TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia związanych z leczeniem** wyniosła 51,7%;
- częstość występowania **TEAE** ogółem wyniosła 98,6%;
- częstość występowania **TEAE związanych z leczeniem** wyniosła 81,4%;
- częstość występowania **TEAE prowadzących do opóźnienia leczenia lub redukcji dawki** wyniosła 51,7%;
- częstość występowania **TEAE związanych z leczeniem prowadzących do opóźnienia leczenia lub redukcji dawki** wyniosła 43,4%;
- częstość występowania **TEAE prowadzących do przerwania leczenia** wyniosła 24,8%;
- częstość występowania **TEAE związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia** wyniosła 18,6%.

Chociaż TEAE prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia były częste, opóźnienie w podaniu dawki było w większości przypadków krótkotrwałe (<1 tygodnia) i umożliwiała chorym kontynuację leczenia. Zdarzenia niepożądane wynikające z mechanizmu działania produktu leczniczego Zynlonta®, tj. objawy toksyczności związanej z pirolobenzodiazepinami, w tym obrzęk, wysięk i supresja szpiku kostnego, były na ogół odwracalne i możliwe do opanowania, a większość chorych kontynuowała leczenie. Najczęstsze TEAE związane z leczeniem obejmowały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, takie jak zwiększona aktywność GGT, zwiększona aktywność ALP, zwiększona aktywność AST, zwiększona aktywność ALT oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość).

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że w najdłuższym okresie obserwacji dla lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii nie zaobserwowano występowania nowych, wcześniej nieraportowanych zaburzeń. Nie zaobserwowano ponadto zwiększenia toksyczności u chorych w wieku 65 lat i starszych. Po wprowadzeniu premedykacji deksametazonem, standardowych leków moczopędnych ze spironolaktonem oraz bardziej rygorystycznych zaleceń dotyczących ekspozycji na słońce, działania niepożądane związane ze stosowaniem pirolobenzodiazepiny (takie jak wysypka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz obrzęk lub wysięk) miały na ogół nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i przeważnie były odwracalne oraz możliwe do opanowania poprzez opóźnienie podania

dawki. Choć u dużego odsetka chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, przy czym należy zwrócić uwagę, że większość z nich odzwierciedlała nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, a nie objawy kliniczne. Zwiększona aktywność GGT nie była powiązana z zaburzeniami funkcjonowania wątroby ani ciężkimi zaburzeniami wątroby. Odmienne profile toksyczności oraz stosunkowo niska częstość występowania neuropatii w przypadku lonkastuksymabu tezyryny w porównaniu z innymi zatwierdzonymi terapiami, może sprawić, że LON będzie stanowić cenną alternatywę dla chorych na R/R DLBCL po ≥ 2 liniach terapii systemowych.

10.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Zgodnie z ChPL działania niepożądane występujące u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL (w tym z podtypem HGBCL i PMBCL), którzy otrzymali produkt leczniczy Zynlonta® zgłaszane bardzo często (u $\geq 1/10$ chorych) w następstwie leczenia obejmowały: niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, wysięk opłucnowy, duszność, bóle brzucha, biegunkę, nudności, wymioty, zaparcia, wysypkę, świąd, rumień, obrzęk obwodowy, zmęczenie, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności AST, zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności ALP we krwi.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zynlonta® jest zgodny z opisanym szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmuje wysięk i obrzęk, mielosupresję, zakażenia, reakcje skórne oraz toksyczny wpływ na zarodek i płód.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia lonkastuksymabem tezyryny może prowadzić do wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń serca, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzeń obejmujących urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) oceniono jako pozytywny.

10.4. Porównanie z komparatorami

Główne badanie dla lonkastuksymabu tezyryny (*LOTIS-2*) było badaniem jednoramiennym. W związku z tym, do wykonania porównania z wybranymi komparatorami wykorzystano analizę z dopasowaniem populacji (MAIC).

[Redacted content]

Podsumowanie wyników analizy przedstawiono w poniższych rozdziałach.

10.4.1. Skuteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44.

[Redacted table content]

Zestawienie wyników z badania *LOTIS-2* oraz z badań dla CAR-T wykazało, że zarówno dla Axi-cel, jak i Tisa-cel występuje znaczna rozbieżność w raportowanych wynikach skuteczności. Obserwowana skuteczność praktyczna była często niższa niż zgłaszana w badaniach klinicznych.

Proste zestawienie danych nie daje możliwości stwierdzenia czy różnice w raportowanych wynikach między terapiami są istotne statystycznie. Natomiast na podstawie zgłaszanych odsetków można założyć, że skuteczność LON i terapii CAR-T jest co najmniej porównywalna.

Podsumowanie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Podsumowanie wyników prostego zestawienia LON vs CAR-T

Punkt końcowy	LON	Axi-cel	Tisa-cel
ORR	48,3%	43,2% - 84,1%	39,1% - 60,0%
CR	24,8%	29,7% - 66,2%	29,7% - 43,4%
OS, mediana	9,53 mies.	10,9 mies. - n/o	7,4 - 26,5 mies.
PFS, mediana	4,93 mies.	3,1 - 9,4 mies.	2,9 - 4,6 mies.
OS 12-mies.	39,0%	51,0% - 68,2%	42,8% - 71,0%
OS 24-mies.	29,5%	45,2% i 47,0% (2 badania)	Nie zgłoszono w żadnym badaniu
PFS 12-mies.	33,5%	35,0% - 52,0%	21,3% - 33,0%
PFS 24-mies.	25,9%	35,8% i 42,0% (2 badania)	Nie zgłoszono w żadnym badaniu

Warto zwrócić uwagę, że dane z polskiej praktyki klinicznej również wskazują na niższą niż w badaniach klinicznych skuteczność terapii CAR-T. Dla Tisa-cel i Axi-cel odsetek chorych z remisją wyniósł odpowiednio 36% i 9%, natomiast odsetek chorych z progresją wyniósł odpowiednio 27% i 4,5%.

10.4.2. Bezpieczeństwo

[Redacted content]



Stosowanie terapii CAR-T wiąże się natomiast z wysoką częstością występowania CRS oraz toksycznego działania na układ nerwowy / ICANS. W przypadku terapii LON nie obserwowano CRS i ICANS, natomiast zaburzenia układu nerwowego ogółem zgłaszano 28,3% chorych.

Podsumowanie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Podsumowanie wyników prostego zestawienia LON vs CAR-T

Punkt końcowy	LON	Axi-cel	Tisa-cel
CRS ogółem	Nie zgłoszono	81,5% - 97,3%	29,0% - 78,8%
CRS ≥3. st./ ciężkie	Nie zgłoszono	4,8% - 16,2%	0% - 22,6%
Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ogółem	28,3% (zaburzenia układu nerwowego ogółem)	32,1% - 73,0%	5,4% - 30,0%
Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ≥3. st./ ciężkie	b/d	10,7% - 43,2%	0% - 11,3%

Dane z polskiej praktyki klinicznej, wskazują z kolei, że odsetek chorych z CRS wyniósł 36% w przypadku Tisa-cel oraz 45% w przypadku Axi-cel.

10.5. Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i HGBCL, w tym u chorych z cechami choroby wysokiego ryzyka, w 3. i kolejnych liniach terapii oceniano w oparciu o wyniki międzynarodowego badania fazy II *LOTIS-2*.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania lonkastuksymabu tezyryny w populacji wnioskowanej. Trwałą odpowiedź uzyskano przy ORR wynoszącym 48%, z czego połowa chorych uzyskała CR, a dodatkowo u większości chorych odpowiedź wystąpiła już po 2 cyklach leczenia. Odpowiedzi uzyskano także u chorych,

u których nie powiodło się leczenie trzeciej linii, w tym terapia komórkami CAR-T. Lonkastuksymab tezyryny wykazała tolerowany i akceptowalny profil bezpieczeństwa, a ponadto chorzy zgłaszali poprawę jakości życia. Poprawę skuteczności, bezpieczeństwa i wyników dotyczących jakości życia konsekwentnie obserwowano także wśród chorych w wieku powyżej 65 lat.

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Zynlonta® w praktyce klinicznej i objęcie go refundacją w ramach Programu lekowego B.12.FM *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)*.

11. Dyskusja

Przedmiot wniosku refundacyjnego stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) w ramach *Programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe*. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia lonkastuksymabem tezyryny kwalifikowani są dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia systemowego.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Oceny dokonano na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Jedyne dostępne badanie dla lonkastuksymabu tezyryny to jednoramienne badanie *LOTIS-2*. W związku z tym, nie było możliwości przeprowadzenia porównania lonkastuksymabu tezyryny z komparatorami wskazanymi w *Analizie Problemu Decyzyjnego* poprzez wspólną referencję. W celu wykonania wysokiej jakości porównania lonkastuksymabu tezyryny z komparatorami (Pola-BR, Tafa-Len, CIT/CT), w kolejnym etapie poszukiwano badań dla komparatora, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego metodą MAIC. W ramach przeglądu systematycznego literatury (przeprowadzonego przez Wnioskodawcę oraz późniejszej aktualizacji) zidentyfikowano wszystkie dostępne dowody kliniczne dla terapii stosowanych u chorych z R/R DLBCL/HGBCL w ≥ 3 . linii leczenia zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji. Następnie dla każdego spośród komparatorów wyselekcjonowano badania spełniające założone kryteria, w tym m.in. dostępność kluczowych danych demograficznych chorych czy dostępność kluczowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa punktów końcowych, spójnych z tymi pochodzącymi z badania *LOTIS-2*. W kolejnym etapie, aby uwzględnić różnice w populacji z badania *LOTIS-2* i badań dla komparatorów, wykonano porównania z dopasowaniem uwzględniającym różnice w kluczowych zmiennych prognostycznych na początku badania. Populacja z badania *LOTIS-2* została dopasowana do populacji włączonych do badań dla poszczególnych komparatorów. Analizę MAIC wykonano zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi porównań pośrednich skorygowanych o populację. Dokument techniczny NICE dotyczący dostosowania populacji wskazuje, że należy dokładnie rozważyć wybór zmiennych, które mają zostać dopasowane, ponieważ włączenie zbyt wielu zmiennych zmniejsza efektywną wielkość próby,

zaburza precyzję oszacowania, a nieuwzględnienie istotnych zmiennych może spowodować błędne oszacowania [NICE 2013].

Tak przeprowadzona analiza umożliwiła znaczne zniesienie heterogeniczności w charakterystyce chorych, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i poprawę wiarygodności porównania analizowanej interwencji względem komparatorów. Stwierdzono, że w przypadku dostępności wyłącznie badania jednoramiennego dla lonkastuksymabu tezyryny, skorygowane porównanie pośrednie wykonane metodą MAIC stanowi najlepszą, dostępną metodę analityczną.

ze względu na znaczną heterogeniczność badań, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny w celu przedstawienia prostego zestawienia wyników dla tego porównania. Badania włączone zestawienia wyników cechowały się wysoką jakością.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako średnia. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnego badania jednoramiennego LOTIS-2. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Należy przy tym podkreślić, iż lonkastuksymab tezyryny jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno, pod koniec 2022 roku. Jednocześnie populacja z badania LOTIS-2 jest w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji docelowej, a tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla lonkastuksymabu tezyryny, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

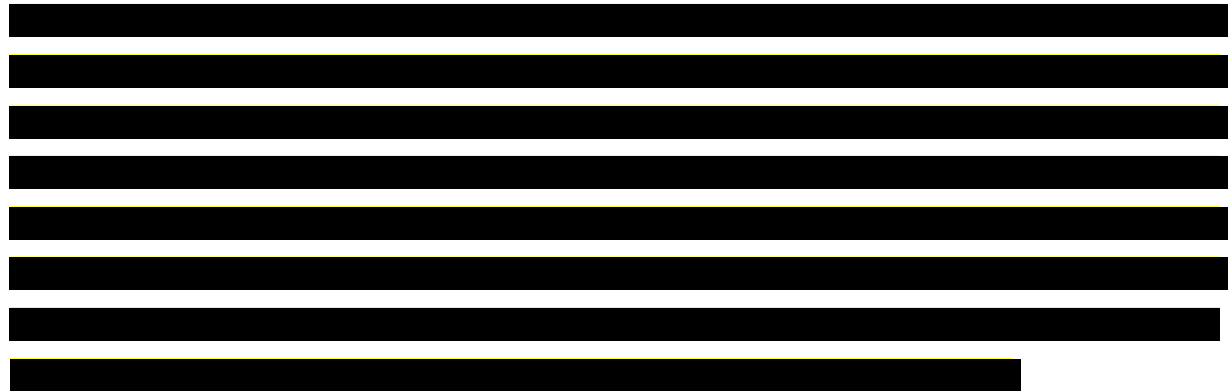
W części przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 2 opracowania spełniającego kryteria systematyczności według Cook dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W przeglądzie Xu 2022 wykazano, że terapia

LON znacznie poprawia wyjściowe złe rokowanie u chorych na R/R DLBCL, u których stwierdzono niepowodzenie po drugiej lub kolejnej linii leczenia systemowego oraz, że w porównaniu z innymi innowacyjnymi terapiami celowanymi, lonkastuksymab tezyryny wiąże się z najniższymi kosztami związanymi z leczeniem. Z kolei w przeglądzie *Kim 2023* wykazano istotną statystycznie różnicę w rocznym PFS ($p < 0,01$), zarówno dla lonkastuksymabu tezyryny [RD: 0,26 (95% CI 0,19; 0,33)], jak i pozostałych ocenianych interwencji w porównaniu do chemioterapii.

Wyniki z badania jednoramiennego *LOTIS-2* wykazały, że terapia lonkastuksymabem tezyryny wiąże się uzyskaniem całkowitej i trwałej odpowiedzi na leczenie. Co istotne, większość chorych odpowiadających na terapię, osiągnęła odpowiedź na leczenie (CR lub PR) już po 2 cyklach leczenia LON. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (CR lub PR) wyniosła 41,0 dni. Należy także podkreślić, że wyniki dotyczące ORR, DOR i przeżycia w całej populacji oraz w podgrupach z cechami choroby wysokiego ryzyka były spójne. U chorych, u których wystąpił nawrót po terapii CAR-T (tj. populacja o wyjątkowo złym rokowaniu, trudna do leczenia), analizy podgrup wykazały podobną odpowiedź (ORR wynoszący 46,2%) na lonkastuksymab tezyryny do populacji całkowitej. Efekty zdrowotne uzyskane przez chorych, którzy otrzymali wcześniej 3 lub >3 linie leczenia, były również zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji całkowitej. ORR w tych podgrupach wynosił odpowiednio 48,6% i 48,9%. W badaniu *LOTIS-2* poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia obserwowano już po 2 cyklach leczenia. Warto podkreślić, że korzyści z leczenia zaobserwowano także u chorych w wieku ≥ 65 lat.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że produkt leczniczy Zynlonta® ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dodatkowo nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Chociaż zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE), prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia występowały relatywnie często, opóźnienia w podaniu dawki były w większości krótkotrwałe (<1 tygodnia) i umożliwiały chorym kontynuację leczenia. Zdarzenia niepożądane, które mogą wynikać z mechanizmu działania produktu leczniczego Zynlonta® (obrzęk, wysięk i zahamowanie czynności szpiku) były na ogół odwracalne, a większość chorych kontynuowała leczenie lonkastuksymabem tezyryny. Mając na uwadze korzyści wynikające z leczenia lonkastuksymabem tezyryny i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, a stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny.





Zestawienie wyników z badania *LOTIS-2* oraz z badań dla CAR-T wykazało, że zarówno dla Axi-cel, jak i Tisa-cel występuje znaczna rozbieżność w raportowanych wynikach skuteczności. Obserwowana skuteczność praktyczna była często niższa niż zgłaszana w badaniach klinicznych. Proste zestawienie danych nie daje możliwości stwierdzenia czy różnice w raportowanych wynikach między terapiami są istotne statystycznie. Natomiast na podstawie zgłaszanych odsetków można założyć, że skuteczność terapii LON i CAR-T jest co najmniej porównywalna.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków niezziarnicznych, występujących u osób dorosłych. Charakteryzuje je różnorodny przebieg kliniczny, w którym przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Chłoniaki, takie jak DLBCL i HGBCL, najczęściej rozpoznawane są u chorych w podeszłym wieku [Said 2013, Sehn 2021, EPAR 2023, Warzocha 2017]. Pomimo dostępnych terapii, wielu chorych nadal nie osiąga zadowalającej odpowiedzi na leczenie, a DLBCL pozostaje ciężką i zagrażającą życiu chorobą, w szczególności u chorych z nawrotem lub wykazujących oporność na leczenie [Sarkozy 2019]. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny na leczenie DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia [AOTMiT Minjuvi]. U wielu chorych na R/R DLBCL i HGBCL nadal konieczne jest dalsze leczenie. Terapię 3. linii otrzymuje około 30% chorych [Kanas 2022]. Rokowanie w tej

populacji szybko ulega pogorszeniu. Co więcej, oczekiwana długość życia wynosi mniej niż 12 miesięcy, a chorzy dodatkowo doświadczają obniżonej jakości życia [Ma 2021, Crump 2017, Epperla 2019, Ayers 2020, Ip 2022].

Obecnie nie ma ustalonego standardu postępowania w ≥ 3 . linii leczenia u chorych na DLBCL i HGBCL. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie takich terapii jak CAR-T, chemoimmunoterapia lub terapie celowane, m.in. Pola-BR i Tafa-Len [NCCN 2023]. Dostępne dowody wskazują jednak na niespójne i niejednorodne schematy leczenia, z niezadowolającymi wynikami po leczeniu ratunkowym. Oznacza to, że skuteczność obecnie dostępnych terapii jest ograniczona [Byrne 2019, Yang 2021, Jalbert 2022, Ahmed 2022, Goparaju 2021, Forero-Forero 2021]. Terapiom zalecanym w ≥ 3 . linii towarzyszą ponadto istotne ograniczenia związane z ze spełnianiem przez chorych kryteriów kwalifikacji do leczenia i faktycznym do niego dostępem, a także niewystarczającymi efektami klinicznymi. Wielu chorych leczonych terapią 3. linii otrzymuje następnie terapie 4. i 5. linii, przy czym czas trwania terapii i czas do następnego leczenia skracają się z każdą kolejną linią leczenia [Klink 2020]. Większość opcji leczenia 3. linii wiąże się ponadto z występowaniem częstych i poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczności i toksyczności hematologicznej. Wyniki kilku badań rzeczywistej praktyki klinicznej pokazują, że zastosowanie terapii CAR-T wiąże się z wystąpieniem CRS u nawet 91% chorych. Zdarzenia związane z CRS i neurotoksycznością wymagają określonych działań, w tym zastosowania kortykosteroidów i tocilizumabu, a w ciężkich przypadkach chorzy mogą wymagać wdrożenia wspomaganego oddychania lub ciągłej hemodializy. Do najczęstszych AE o stopniu nasilenia ≥ 3 . związanymi ze stosowaniem terapii celowanych (Pola-BR i Tafa-Len) należą odpowiednio neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Ponadto wyniki badania wskazują, iż u 44% chorych otrzymujących Pola-BR wystąpiła neuropatia obwodowa.

Istotnym również jest, iż większość dostępnych opcji terapii 3. linii wymaga infuzji dożylną charakteryzującej się długim czasem podawania leku, co może stanowić znaczne obciążenie dla chorych. Konieczność częstych i długich wizyt w szpitalu związanych z podaniem leku może również niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych i stanowi znaczące obciążenie dla wykorzystania zasobów w systemie ochrony zdrowia.

Z uwagi na niekorzystne rokowanie i brak ustalonego, skutecznego standardu postępowania, jak również w świetle przedstawionych ograniczeń należy jednoznacznie stwierdzić, że istnieje silna niezaspokojona potrzeba medyczna dla dostępu do opcji terapeutycznej, która byłaby

skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i HGBCL w leczeniu ≥ 3 . linii, możliwa do zastosowania w krótkim czasie po ustaleniu planu leczenia.

Produkt leczniczy Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z R/R DLBCL i HGBCL po ≥ 2 liniach terapii systemowej. Substancja czynna produktu leczniczego Zynlonta®, lonkastuksymab tezyryny, to koniugat przeciwciała monoklonalnego z cytotoksyną SG3199, która jest lekiem skierowanym przeciwko CD19. Przeciwciała monoklonalne wiąże się z białkiem CD19 obecnym na powierzchni komórek B, w tym nowotworowych komórek B. Po związaniu się z CD19 następuje internalizacja lonkastuksymabu tezyryny i uwolnienie SG3199 do wnętrza komórki. Następuje wysoce cytotoksyczne sieciowanie DNA, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki. Produkt leczniczy Zynlonta® może być podawany w warunkach ambulatoryjnych, w formie wlewu dożylnego trwającego jedynie 30 minut [ChPL Zynlonta®]. Jako leczenie długoterminowe, lonkastuksymab tezyryny jest podawana co 3 tygodnie, co czyni go atrakcyjną i wygodną alternatywą w stosunku do innych terapii. Produkt leczniczy Zynlonta® jako monoterapia stanowi mniejsze obciążenie dla chorych w porównaniu z alternatywnymi terapiami stosowanymi w ≥ 3 L w leczeniu R/R DLBCL i HGBCL, które są stosowane jako terapie skojarzone, wymagają skomplikowanych schematów dawkowania lub są dostępne wyłącznie w zatwierdzonych ośrodkach. Dodatkowo lonkastuksymab tezyryny nie wymaga przygotowania i długiego czasu oczekiwania. Łatwy dostęp do terapii pozwala na uniknięcie trudności logistycznych i skutków opóźnień w rozpoczęciu leczenia obserwowanych w przypadku terapii CAR-T, dzięki czemu jest ona dostępna dla większej liczby chorych. Ponadto, lonkastuksymab tezyryny charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością. Lonkastuksymab tezyryny jako terapia o korzystnym profilu bezpieczeństwa zmniejsza potrzebę przeprowadzania starannej selekcji chorych, ścisłego monitorowania po zastosowaniu leczenia oraz zmniejsza potrzebę stosowania kosztownych terapii wspomagających.

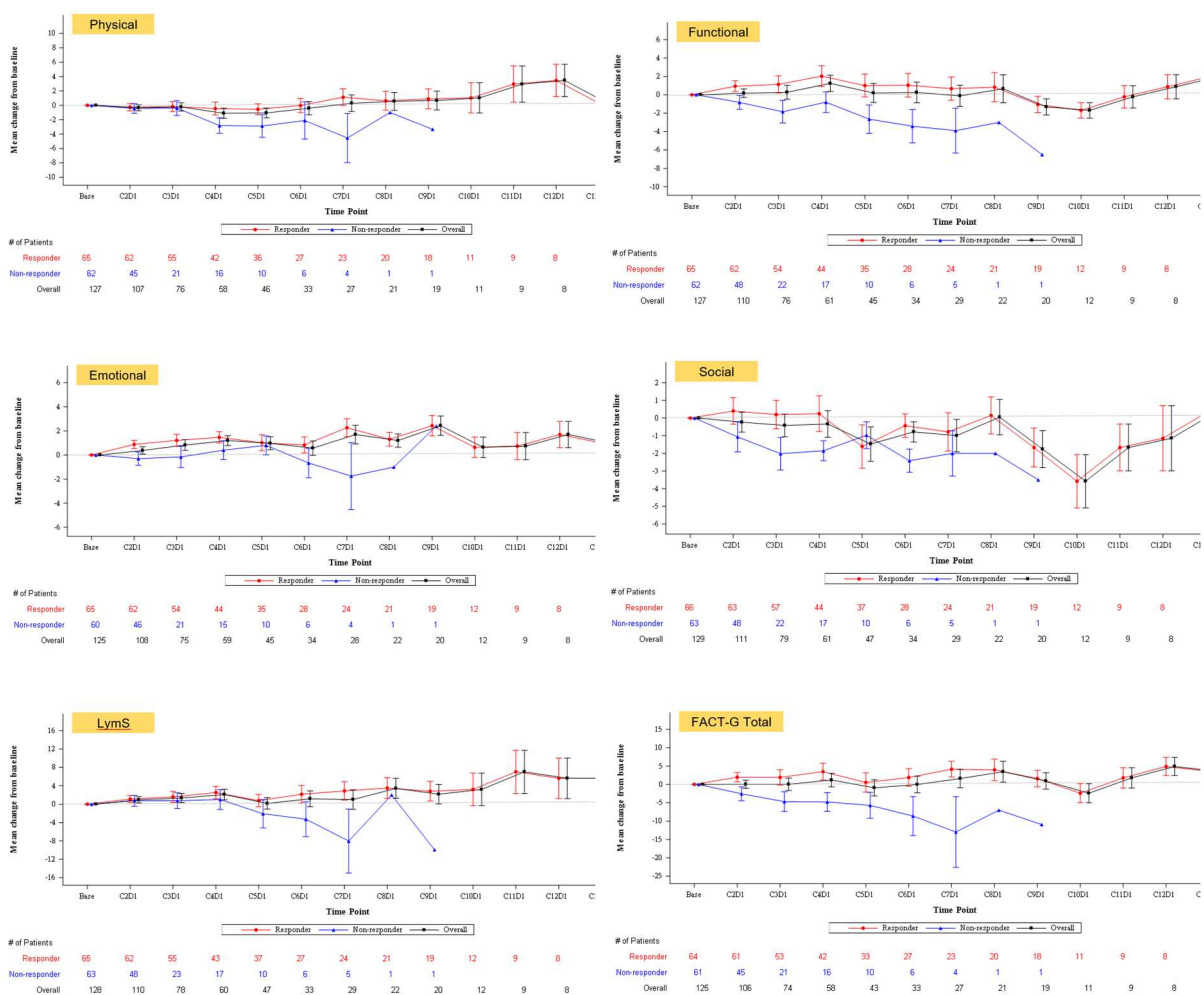
Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych stanowiących populację docelową, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Zynlonta® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych

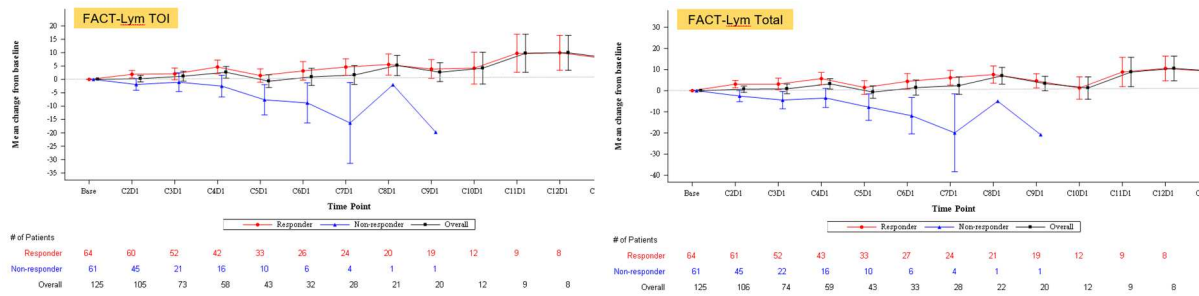
komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia systemowego.

12. Załączniki

12.1. Wyniki LOTIS-2 – dodatkowe dane dotyczące skuteczności

12.1.1. Zmiana wyniku FACT-Lym względem wartości początkowej (DCO 06.04.2020)





Źródło: LOTIS-2 (Spira 2022)

12.1.2. Wyniki LOTIS-2 – analiza skuteczności zależnie od podtypu DLBCL (DCO 06.04.2020)

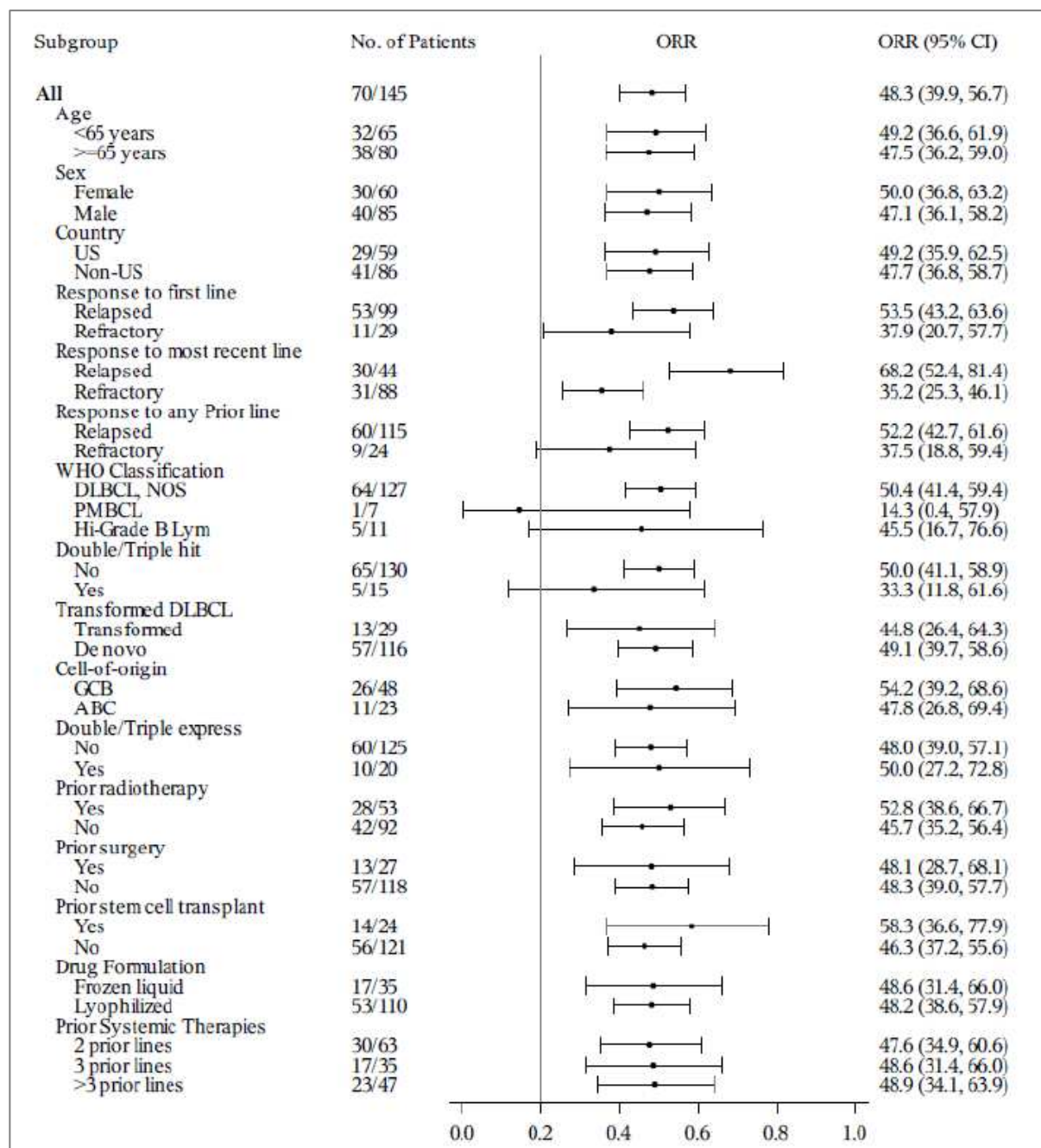
Tabela 47.

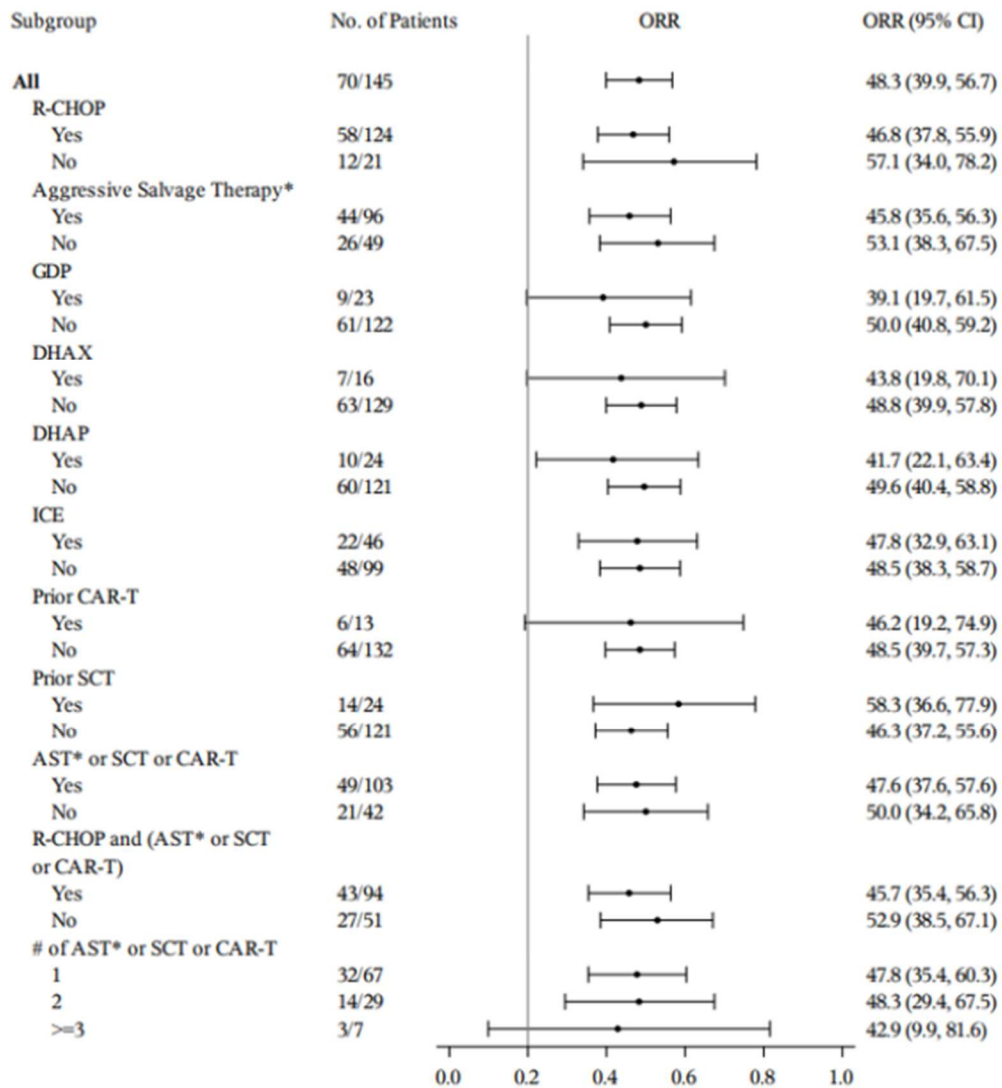
Wyniki dla kluczowych punktów końcowych (ORR, CRR, DOR, PFS, RFS) dla podgrup zależnie od podtypu DLBCL

Populacja	n (%) / N (95% CI)		Mediana (95% CI) [miesiące] N		
	ORR	CRR	DOR	RFS	PFS
Wyniki skuteczności – DCO 06.04.2020					
DLBCL NOS	64 (50,4) / N=127 (41,4; 59,4)	30 (23,6) / N=127 (16,5; 32,0)	9,63 (5,98; nie obliczono) N=64	n/o (nie obliczono) N=30	6,01 (2,89, 8,31) N=127
HGBCL	5 (45,5) / N=11 (16,7; 76,6)	5 (45,5) / N=11 (16,7; 76,6)	13,37 (nie obliczono) N=5	13,37 (nie obliczono) N=5	9,13 (1,31; nie obliczono) N=11
PMBL	1 (14,3) / N=7 (0,4; 57,9)	0 (0,0) / N=7 (nie obliczono)	1,51 (nie obliczono) N=1	Nie zgłoszono	1,35 (1,22; nie obliczono) N=7

Źródło: LOTIS-2 (Caimi 2021)

12.1.3. Wyniki LOTIS-2 – analiza skuteczności dla podgrup, dla pierwszorzędnego punktu końcowego ORR z badania LOTIS-2 (DCO 01.03.2021)





Źródło: LOTIS-2 (EPAR 2023)

12.2. Wyniki LOTIS-2 – dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

12.2.1. TEAE u chorych z utrzymującą się CR

Tabela 48.

TEAE u chorych z utrzymującą się CR przez ≥ 1 rok lub ≥ 2 lata

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia, n (%)		LON		
				Dowolny	≥ 3 .	N		
TEAE u chorych z utrzymującą się CR przez ≥ 1 rok lub ≥ 2 lata								
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	TEAE ogółem	Chorzy z CR ≥ 1 rok	16 (100)	13 (81,3)	16		
			Chorzy z CR ≥ 2 lata	11 (100)	9 (81,8)	11		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Neutropenia	Chorzy z CR ≥ 1 rok	6 (37,5)	6 (37,5)	16		
			Chorzy z CR ≥ 2 lata	4 (36,4)	4 (36,4)	11		
		Małopłytkowość	Chorzy z CR ≥ 1 rok	6 (37,5)	2 (12,5)	16		
			Chorzy z CR ≥ 2 lata	4 (36,4)	1 (9,1)	11		
		Niedokrwistość	Chorzy z CR ≥ 1 rok	5 (31,3)	2 (12,5)	16		
			Chorzy z CR ≥ 2 lata	3 (27,3)	1 (9,1)	11		
		Leukopenia	Chorzy z CR ≥ 1 rok	4 (25,0)	4 (25,0)	16		
			Chorzy z CR ≥ 2 lata	3 (27,3)	3 (27,3)	11		
		Limfopenia	Chorzy z CR ≥ 1 rok	2 (12,5)	1 (6,3)	16		
			Chorzy z CR ≥ 2 lata	2 (18,2)	1 (9,1)	11		
		Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
		LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Zmniejszony apetyt	Chorzy z CR ≥ 1 rok	4 (25,0)	0 (0,0)	16
Chorzy z CR ≥ 2 lata	2 (18,2)				0 (0,0)	11		
Zaburzenia psychiczne								
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Ból głowy	Chorzy z CR ≥ 1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16		

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia, n (%)		LON
				Dowolny	≥3.	N
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11
Zaburzenia układu nerwowego						
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Zawroty głowy	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11
		Neuropatia obwodowa	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Kaszel	Chorzy z CR ≥1 rok	5 (31,3)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11
		Duszność	Chorzy z CR ≥1 rok	4 (25,0)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11
		Wysięk opłucnowy	Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11
		Zatkanie nosa	Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11
Zaburzenia żołądka i jelit						
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Nudności	Chorzy z CR ≥1 rok	5 (31,3)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	4 (36,4)	0 (0,0)	11
		Biegunka	Chorzy z CR ≥1 rok	5 (31,3)	2 (12,5)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	3 (27,3)	1 (9,1)	11
		Wymioty	Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11
		Ból brzucha	Chorzy z CR ≥1 rok	1 (6,3)	0 (0,0)	16

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia, n (%)		LON
				Dowolny	≥3.	N
		Zaparcia	Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11
			Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	3 (27,3)	0 (0,0)	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Świąd	Chorzy z CR ≥1 rok	4 (25,0)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	3 (27,3)	0 (0,0)	11
		Wysypka	Chorzy z CR ≥1 rok	5 (31,3)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	4 (36,4)	0 (0,0)	11
		Rumień	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11
		Hiperpigmentacja skóry	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Obrzęk twarzy	Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	1 (6,3)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	1 (9,1)	11
		Ból stawów	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11
		Ból pleców	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11
		Słabe mięśnie	Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Zmęczenie	Chorzy z CR ≥1 rok	4 (25,0)	0 (0,0)	16

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia, n (%)		LON	
				Dowolny	≥3.	N	
		Obrzęk obwodowy	Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11	
			Chorzy z CR ≥1 rok	7 (43,8)	1 (6,3)	16	
		Gorączka	Chorzy z CR ≥2 lata	5 (45,5)	1 (9,1)	11	
			Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	0 (0,0)	16	
		Astenia	Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11	
			Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16	
		Obrzęk miejscowy	Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11	
			Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16	
					1 (9,1)	0 (0,0)	11
		Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
LOTIS-2 (Caimi 2023)	DCO:15.09.2022	Zwiększona aktywność GGT	Chorzy z CR ≥1 rok	8 (50,0)	2 (12,5)	16	
			Chorzy z CR ≥2 lata	7 (63,6)	2 (18,2)	11	
		Zwiększona aktywność ALP	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16	
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11	
		Zwiększona aktywność AST	Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	0 (0,0)	16	
			Chorzy z CR ≥2 lata	3 (27,3)	0 (0,0)	11	
		Hipokaliemia	Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	1 (6,3)	16	
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11	
		Hipofosfatemia	Chorzy z CR ≥1 rok	3 (18,8)	3 (18,8)	16	
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	2 (18,2)	11	
		Zwiększona aktywność ALT	Chorzy z CR ≥1 rok	1 (6,3)	0 (0,0)	16	
			Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11	
		Hipomagnezemia	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16	

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia, n (%)		LON
				Dowolny	≥3.	N
			Chorzy z CR ≥2 lata	1 (9,1)	0 (0,0)	11
		Hiperglikemia	Chorzy z CR ≥1 rok	2 (12,5)	0 (0,0)	16
			Chorzy z CR ≥2 lata	2 (18,2)	0 (0,0)	11

12.3. Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne

Tabela 49

Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne dla lonkastuksymabu tezyryny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase II Study of Loncastuximab Tesirine as Consolidation Strategy in Patients With LBCL in PR After CAR T-cell Therapy</i>	NCT05464719	W fazie rekrutacji chorych	M.D. Anderson Cancer Center	Jednoramienne, eksperymentalne, otwarte, fazy II	Ocena skuteczności LON w leczeniu chorych na DLBCL, u których stwierdzono nawrót choroby lub oporność na leczenie CAR-T.	23.09.2023	30.01.2026
<i>A Pilot Study of Loncastuximab Tesirine in Specific Populations of Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies</i>	NCT05453396	W fazie rekrutacji chorych	University of Washington	Jednoramienne, eksperymentalne, otwarte, fazy II	Ocena skuteczności LON w leczeniu chorych na R/R nowotwory z komórek B (w tym DLBCL).	07.08.2023	06.07.2026
<i>EudraCT</i>							
<i>Use of LONcastuximab Tesirine in patients with RElapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) or High Grade B-Cell Lymphoma (HGBCL) who have progressive disease after CAR T-cell treatment - LORELY</i>	2022-001147-24	Trwające	IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe, fazy II (Włochy)	Ocena skuteczności LON (jako ocena ORR) u chorych z R/R DLBCL lub HGBCL z progresją choroby po terapii CAR-T.	12.04.2023	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2023 r.

12.4. Strategia wyszukiwania

12.4.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla lonkastuksymabu tezyrny

Tabela 50.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	("loncastuximab" OR "Zynlonta" OR "adct402" OR "adct 402" OR "ADCT-402" OR "lonca")	158	40 [^]	195 ^{^^}
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	113

[^]trafienia w bazie CENTRAL: Trials 39, Cochrane Reviews 1

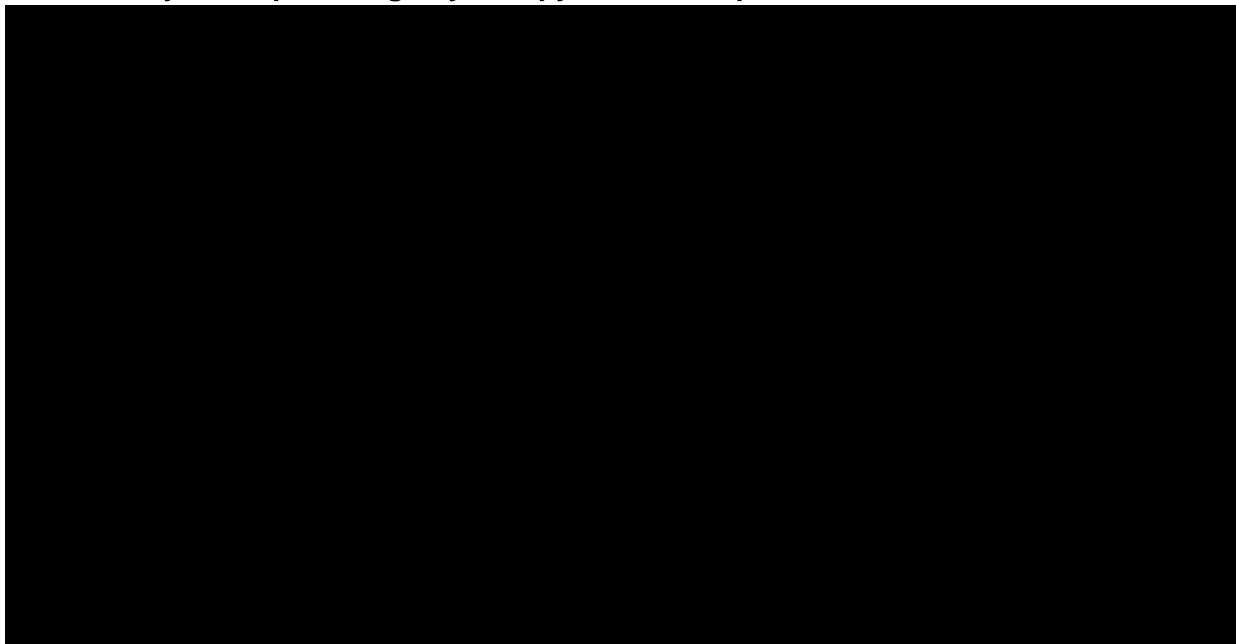
^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

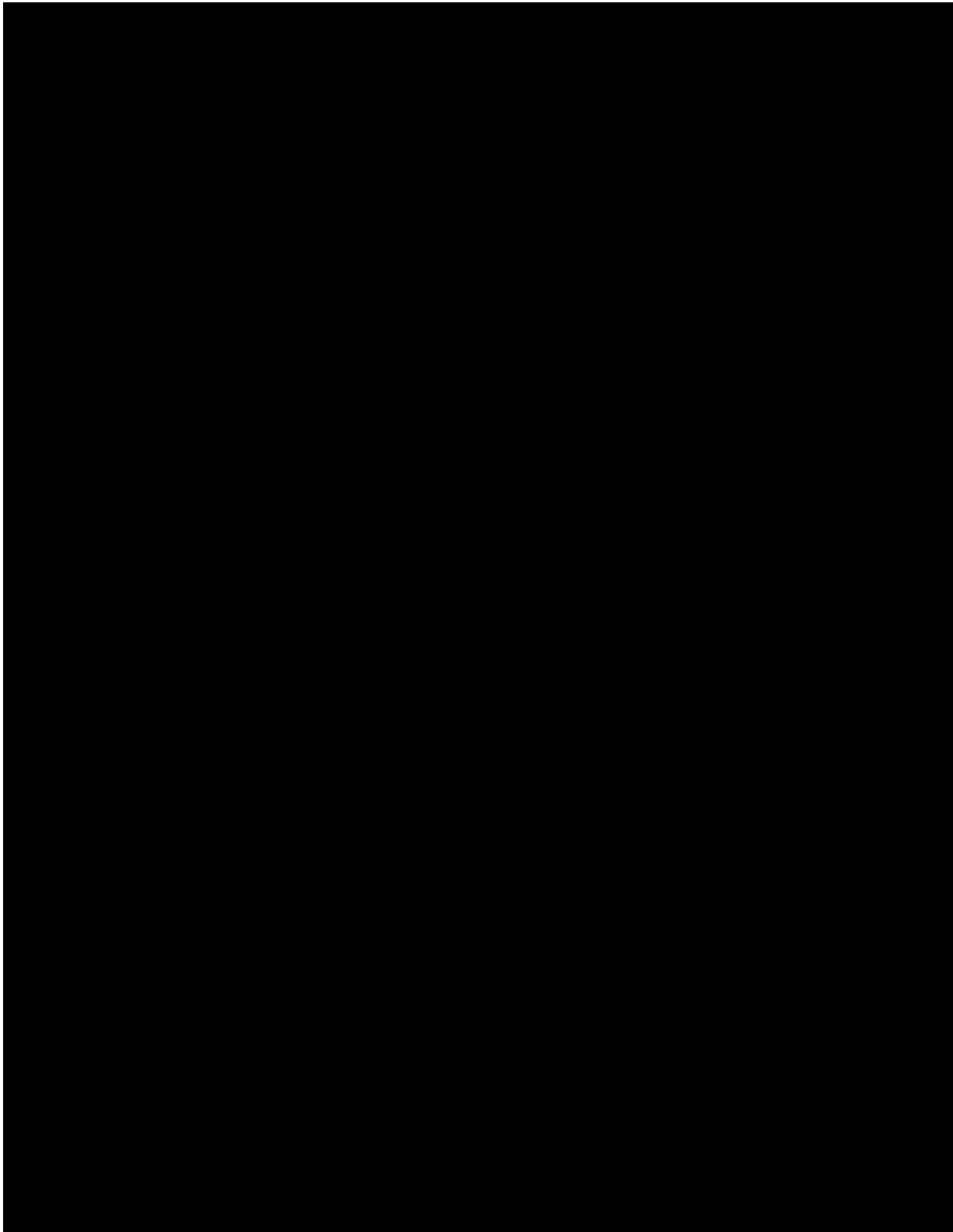
Data wyszukiwania: 26.10.2023 r.

12.4.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT

Tabela 51.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla komparatorów





12.4.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla CAR-T

Tabela 52.

Strategia wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla terapii CAR-T

	Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
Populacja	#1	(DLBCL OR HGBL OR HGBCL OR HGCL)	12 437	30 117	1 360
	#2	("large cell" OR "large-cell" OR "b-cell" OR bcell OR lymphoid OR histiocytic OR plasmablastic OR centroblastic OR immunoblastic OR lymphoma)	529 768	535 112	21 257
	#3	#1 OR #2	531 357	539 567	21 269
	#4	(relapse OR refractory OR relapsed OR recur OR recured OR pretreated OR "pre-treated" OR "previously treated" OR prior OR third OR 3rd OR previous OR 3L OR "3-L")	3 616 731	4 001 471	410 043
	#5	(recurrence OR retreatment)	869 089	593 357	98 012
	#6	#4 OR #5	3 833 069	4 457 983	465 144
	#7	#3 AND #6	101 587	122 455	11 144
Interwencja	#8	("axicabtagene ciloleucel" OR Yescarta OR "kte-c19" OR "kte c19" OR "ktec19" OR "axi-cel" OR "axi cel" OR "fkc876" OR "fkc 876")	556	2 089 [^]	90
	#9	(tisagenlecleucel OR Kymriah OR "ctl019" OR "ctl 019" OR "cart 19" OR "cart19" OR "lg 740" OR "lg740" OR "tisa-cel")	762	2 480 [^]	46
	#10	#8 OR #9	1 9013	3 368	122
#11	#7 AND #10	647	2 262	114 [^]	
#12	#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	1 737	n/d	
#13	#12 NOT 'conference abstract'/it	n/d	139	n/d	

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 112, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews: 1, Cochrane Protocols: 1

[^]dotychczas zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 08.03.2024 r.

12.4.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych dla lonkastuksymabu tezyryny

Tabela 53.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla lonkastuksymabu tezyryny

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(loncastuximab tesirine OR Zynlonta)	220
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Loncastuximab tesirine	0
	Zynlonta	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Loncastuximab tesirine	1
	Zynlonta	0
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Loncastuximab tesirine	15
	Zynlonta	16
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(loncastuximab tesirine OR Zynlonta) AND (DLBCL OR HGBCL OR "B-cell lymphoma")	22
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(loncastuximab tesirine OR Zynlonta) AND (DLBCL OR HGBCL OR "B-cell lymphoma")	4
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Zynlonta	0
	Lonkastuksymab tezyryny	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 6.11.2023 r.

12.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 54.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Xu 2022	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Pubmed; Baza CNKI; Baza Web of science. Data przeszukania baz: listopad 2021	Przegląd właściwości farmakologicznych LON oraz ocena jego skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu chorych z R/R DLBCL.	Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania jednoramienne dla LON w monoterapii, w których uczestniczyli chorzy z R/R DLBCL, tj. <i>LOTIS-1</i> oraz <i>LOTIS-2</i> . W badaniu <i>LOTIS-1</i> 42,3% chorych z R/R DLBCL leczonych LON osiągnęło ORR. Wykazano, że LON charakteryzuje się doskonałą stabilnością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Z kolei wyniki kluczowego badania <i>LOTIS-2</i> potwierdziły, że LON w monoterapii stanowi skuteczną terapię przeciwnowotworową i prowadzi do wystąpienia trwałej odpowiedzi u chorych z R/R DLBCL. Wskaźniki ORR i CRR w badaniu wyniosły odpowiednio 48,3% i 24,1%. Równocześnie, autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że LON charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji. Autor przeglądu, zwrócił uwagę, że w populacjach wysokiego ryzyka, w tym chorych z podwójną lub potrójną rearanżacją genów MYC oraz BCL2 i/lub BCL6, lub chorych z transformowanym lub opornym na leczenie DLBCL, LON również wykazywał skuteczność i prowadził do wystąpienia trwałej odpowiedzi, szczególnie u chorych, którzy wcześniej otrzymali HSCT lub terapię CAR-T. Autor przeglądu podkreślił także, że leczenie LON poprawia złe rokowanie u chorych z R/R DLBCL, u których stwierdzono niepowodzenie po drugiej lub kolejnej linii leczenia systemowego.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Ponadto w przeglądzie zwrócono uwagę, że lek jest łatwy w podawaniu i cechuje go najniższy koszt w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wśród nowych terapii celowanych stosowanych u chorych z R/R DLBCL. Oznacza to, że w porównaniu z innymi nowatorskimi terapiami celowanymi, LON wiąże się z najniższymi kosztami związanymi z leczeniem.</p>
<p><i>Kim 2023</i></p>	<p>Cook 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Baza Medline Baza Embase Baza Cochrane Central Register of Controlled Trial, Abstrakty z konferencji American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology, European Society for Medical Oncology i European Hematology Association. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne istotnych publikacji. Data przeszukania baz: 30 czerwiec 2022</p>	<p>Ocena skuteczności leczenia ratunkowego R/R DLBCL</p>	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono łącznie 70 badań, w tym 17 badań obejmujących 2 924 chorych kwalifikujących się do ASCT oraz 53 badania obejmujące 3 617 chorych niekwalifikujących się do ASCT. Do przeglądu włączono 1 badanie dla LON w monoterapii (LOTIS-2) obejmujące chorych z R/R DLBCL. <u>Wyniki analizy zbiorczej (ang. pooled) dla populacji niekwalifikujących się do ASCT</u> Wyniki metaanalizy po dostosowaniu populacji pod względem mediany liczby wcześniejszych linii leczenia wykazały brak różnicy w skuteczności LON, Pola-BR i Tafa-Len w porównaniu do CAR-T oraz że terapia CAR-T była istotnie statystycznie lepsza od chemioterapii. Istotną statystycznie różnicę w rocznym PFS ($p < 0,01$) wykazano w przypadku (wynik metaanalizy dla każdej terapii osobno):</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapii: RD=0,23 (95% CI 0,17; 0,30); lonkabuksymabu tezyryna: RD=0,26 (95% CI 0,19; 0,33); Pola-BR: RD=0,35 (95% CI 0,27; 0,42); Tafa-Len: RD=0,47 (95% CI 0,37; 0,57); CAR-T: RD=0,40 (95% CI 0,35; 0,46). <p>Autorzy przeglądu podkreślili, że porównując CAR-T z pozostałymi terapiami zatwierdzonymi w leczeniu R/R DLBCL, w tym z LON, Pola-BR oraz Tafa-Len, nie zidentyfikowano żadnych istotnych różnic w głównych wynikach dotyczących skuteczności.</p>

12.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 55.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Xu 2022	Kim 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	NIE	TAK
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	Nie można odpowiedzieć ¹⁷
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	Częściowo tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	NIE

¹⁷ W badaniu wskazano jedynie, że autorzy przeprowadzili kompleksowy przegląd literatury

Domena		Publikacja	
		<i>Xu 2022</i>	<i>Kim 2023</i>
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie ma zastosowania	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

12.7. Skrócony opis SLR przeprowadzonego przez Wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

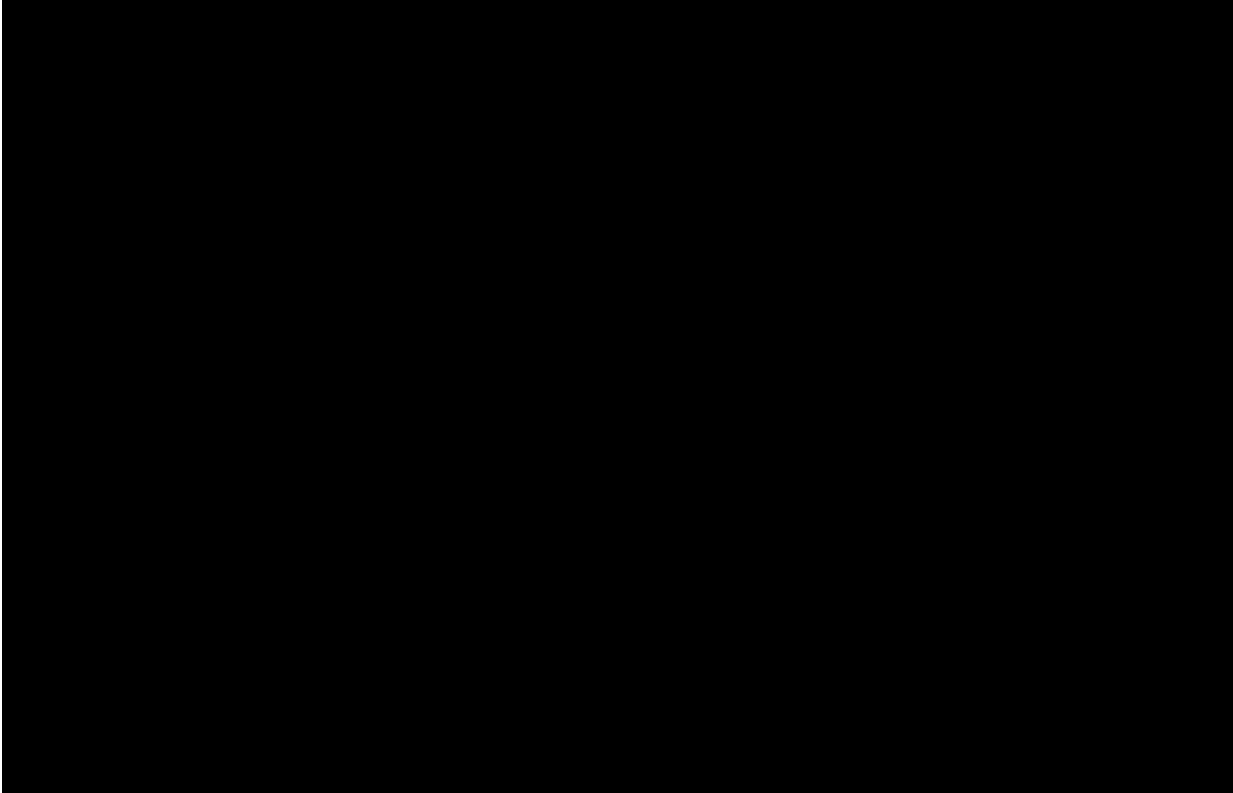
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 13.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.8.1. Badania dla lonkastuksymabu tezyryny

12.8.1.1. LOTIS-2

LOTIS-2 [Caimi 2023, Caimi 2021]
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy II</p> <p>Zasłepienie i randomizacja: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 145 włączonych do badania chorych łącznie 137 (94,5%) przerwało leczenie, w tym 81 (55,9%) z powodu progresji choroby, 30 (20,7%) z powodu nieakceptowalnej toksyczności, 9 (6,2%) z powodu zgonu, 6 (4,1%) z powodu decyzji chorego, 6 (4,1%) z powodu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, 3 (2,1%) z powodu decyzji lekarza prowadzącego, 1 (0,7%) z powodu nawrotu gruczolakoraka okrężnicy z przerzutami i 1 (0,7%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego.</p> <p>Dodatkowo wskazano, że spośród 137 chorych, którzy przerwali leczenie łącznie 87 (63,5%) przerwało udział w badaniu, w tym 77 (56,2%) z powodu zgonu, 6 (4,4%) z powodu decyzji chorego, 3 (2,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji i 1 (0,7%) z powodu decyzji sponsora.</p> <p>Wszyscy chorzy włączeni do badania zostali uwzględnieni w analizach.</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): wszyscy chorzy włączeni do badania byli analizowani jako populacja leczona (<i>as-treated population</i>), zdefiniowaną jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lonkastuksymabu tezyryny;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: ADC Therapeutics;</p> <p>Liczba ośrodków: 28 szpitali w 4 krajach (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Włochy i Szwajcaria);</p> <p>Okres obserwacji: okres obserwacji obejmował kontrole co 12 tygodni przez okres do 3 lat po przerwaniu leczenia. W analizie uwzględniono dane dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCO 15.09.2022 r. z medianą okresu obserwacji 7,8 miesiące (zakres 0,3; 42,6); • DCO 01.03.2021 r. z medianą okresu obserwacji 7,8 miesiące (zakres 0,3; 31,0); • DCO 6.04.2020 r. z medianą okresu obserwacji 7,8 miesiące (zakres b/d); <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • rozpoznanie DLBCL, w tym DLBCL-NOS, HGBCL lub PMLBCL, rearanżacjami MYC i BCL2 i/lub BCL6; • nawracająca lub oporna na leczenie choroba po zastosowaniu ≥ 2 wielolekowych schematów leczenia systemowego; • choroba mierzalna wg klasyfikacji Lugano z 2014 roku; • ECOG 0-2; • potwierdzona biopsją ekspresja białka CD19, w przypadku stosowania wcześniej terapii ukierunkowanej na CD19;

LOTIS-2 [Caimi 2023, Caimi 2021]

- dostępność utrwalonych w formalinie wycinków tkanki guza zatopionych w bloczkach parafinowych, lub co najmniej 10 świeżo wyciętych, niebarwionych szkiełek histologicznych;
- właściwe funkcjonowanie narządów określone w badaniu przesiewowym na podstawie wyników badań laboratoryjnych:
 - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (bez czynników wzrostu przez co najmniej 72 godziny);
 - liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$ bez transfuzji w czasie ostatnich 7 dni;
 - aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa i gamma-glutamylotransferaza $\leq 2,5 \times$ górna granica normy (GGN);
 - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (chorzy z rozpoznaniem zespołem Gilberta mogą mieć stężenie bilirubiny całkowitej do $\leq 3 \times$ GGN);
 - kreatynina we krwi $\leq 1,5 \times$ GGN lub obliczony klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min;
- zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji;
- negatywny wynik testu ciążyowego na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (β -HCG) w czasie 7 dni przed rozpoczęciem podawania badanego leku (C1D1) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

Kryteria wykluczenia:

- leczenie lonkastuksymabem tezyryny w wywiadzie;
- nadwrażliwość na przeciwciało CD19 lub dodatni wynik dla deaminazy adenozyiny w surowicy ludzkiej;
- rozpoznany chłoniak Burkitta;
- choroba masywna, zdefiniowana jako guz o długości ≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze;
- aktywny drugi pierwotny nowotwór inny niż nieczerniakowy rak skóry, rak gruczołu krokowego bez przerzutów, rak szyjki macicy *in situ*, rak przewodowy lub zrazikowy *in situ* piersi lub inny nowotwór złośliwy, co do którego monitor medyczny sponsora i badacz uzgodnili i udokumentowali, że nie stanowi kryterium wykluczającego;
- autologiczny i allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (HSCT) w czasie odpowiednio 30 i 60 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku;
- aktywna choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi;
- zaburzenia limfoproliferacyjne po przeszczepie;
- aktywna choroba autoimmunologiczna, w tym neuropatia ruchowa uważana za autoimmunologiczną i inne choroby autoimmunologiczne ośrodkowego układu nerwowego;
- zakażenie wirusem HIV, HBV lub HCV;
- zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka w wywiadzie;
- chłoniak z aktywnym zajęciem OUN w czasie badania przesiewowego, w tym choroba opon mózgowo-rdzeniowych;
- klinicznie istotne nagromadzenie płynu, tj. wodobrzusze wymagające drenażu lub wysięk opłucnowy wymagający drenażu lub związany z dusznością;
- karmienie piersią lub ciąża;
- istotne choroby współistniejące, w tym między innymi niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie krwi $\geq 160/100$ mmHg wielokrotnie), niestabilna dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca (większa niż klasa II według New York Heart Association), elektrokardiograficzne dowody ostrego niedokrwienia, choroba wieńcowa angioplastyka lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, niekontrolowana przedsionkowa lub komorowa arytmia serca, źle kontrolowana cukrzyca lub ciężka przewlekła choroba płuc;
- poważny zabieg chirurgiczny, radioterapia, chemioterapia lub inna terapia przeciwnowotworowa w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania leku;
- stosowanie jakiegokolwiek innego leku eksperymentalnego w czasie 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku;
- planowane podanie żywej szczepionki po rozpoczęciu podawania badanego leku;
- brak redukcji (poprawy) do ≤ 1 . stopnia nasilenia w przypadku ostrej toksyczności niehematologicznej oraz do ≤ 2 . stopnia nasilenia w przypadku neuropatii lub łysienia zgłoszonych z powodu wcześniejszej terapii przed badaniem przesiewowym;

LOTIS-2 [Caimi 2023, Caimi 2021]		
<ul style="list-style-type: none"> wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub skorygowany odstęp QTcF >480 ms w badaniu przesiewowym, za wyjątkiem gdy powodem jest rozrusznik serca lub blok odnogi pęczka Hisa; jakakolwiek inna istotna choroba medyczna, nieprawidłowość lub stan, który według oceny badacza uniemożliwiłby udział chorego w badaniu lub naraziłby go na ryzyko. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Lonkastuksymab tezyryny	
Liczba chorych	145	
Mężczyźni, n (%)	85 (58,6)	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	66 (56; 71)	
Kategoria wiekowa, n (%)	<65 r.ż.	65 (44,8)
	≥65 i <75 r.ż.	59 (40,7)
	≥75 r.ż.	21 (14,5)
Histologia, n (%)	DLBCL-NOS	127 (87,6)
	HGBCL	11 (7,6)
	PMBCL	7 (4,8)
Podtyp DLBCL ¹⁸ , n (%)	GCB	48 (33,1)
	ABC	23 (15,9)
	Nieznany	74 (51,0)
DLBCL z podwójną/potrójną translokacją ¹⁹ , n (%)		15 (10,3)
DLBCL ze zwiększoną ekspresją (<i>double/triple-expressor</i>), n (%)		20 (13,8)
Obecność dużej masy nowotworu, n (%)	TAK	8 (5,5)
	NIE	137 (94,5)
Przekształcony DLBCL, n (%)		29 (20,0)
Stadium na początku badania, n (%)	I-II	33 (22,8)
	III-IV	112 (77,2)
ECOG 0-1 ²⁰ , n (%)		136 (93,8)
Liczba wcześniejszych terapii ²¹ , mediana (IQR)		3,0 (2,0; 4,0)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	2L	63 (43,4)
	3L	35 (24,1)

¹⁸ ABC i GCB zostały zgłoszone przez badaczy bez niezależnych testów

¹⁹ chłoniaki, w których występują rearanżacje genów MYC oraz BCL2 i/lub BCL6. Współwystępowanie rearanżacji MYC z BCL2 (lub rzadziej BCL6) określane jest jako *double hit lymphoma*, natomiast współwystępowanie wszystkich 3 translokacji jako *triple hit lymphoma*.

²⁰ Dane z ChPL Zynlonta®

²¹ W tym HSCT. W przypadku chorych, którzy otrzymali autologiczny przeszczep, metodę mobilizacji uznano za linię leczenia, jeśli opierała się na chemioterapii i różniła się od innych poprzednich linii leczenia

LOTIS-2 [Caimi 2023, Caimi 2021]		
	>3L	47 (32,4)
Odpowiedź ²² na 1 linię leczenia, n (%)	Nawrót	99 (68,3)
	Oporność	29 (20,0)
	Inna	17 (11,7)
Odpowiedź na linię leczenia stosowaną przed LON ²³ , n (%)	Nawrót	43 (29,7)
	Oporność	84 (57,9)
	Inna	18 (12,4)
Oporność na wszystkie uprzednio stosowane terapie ²⁴ , n (%)	TAK	25 (17,2)
	NIE	115 (79,3)
	Inna	5 (3,4)
Nawrót w czasie 3 miesięcy od leczenia 1L ²⁵ , n (%)	TAK	35 (24,1)
	NIE	110 (75,9)
Nawrót w czasie 6 miesięcy od leczenia 1L ²⁵ , n (%)	TAK	57 (39,3)
	NIE	88 (60,7)
Terapia HSCT w wywiadzie, n (%)	Przeszczep allogeniczny	2 (1,4)
	Przeszczep autologiczny	21 (14,5)
	Przeszczep allogeniczny i autologiczny	1 (0,7)
Terapia CAR-T w wywiadzie, n (%)	TAK	13 (9,0)
	NIE	132 (91,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: lonkastuksymab tezyryny (LON) podawana w trybie ambulatoryjnym, dożylnie przez 30 minut raz na 3 tygodnie w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu, w dawce 150 µg/kg przez pierwsze dwa cykle i 75 µg/kg w kolejnych cyklach, przez okres do 1 roku lub do nawrotu lub progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu, poważnego odstępstwa od protokołu, ciąży lub decyzji chorego, badacza lub sponsora.</p>		

²² Chorobę oporną na leczenie zdefiniowano jako brak odpowiedzi na leczenie. Inną odpowiedź zdefiniowano jako odpowiedź nieznaną, niepodlegającą ocenie lub brakującą

²³ Chorobę oporną na leczenie zdefiniowano jako brak odpowiedzi na leczenie. Inną odpowiedź zdefiniowano jako odpowiedź nieznaną, niepodlegającą ocenie lub brakującą. Jeśli HSCT był ostatnią linią terapii systemowej przed rozpoczęciem leczenia LON, odpowiedź na terapię definiowano jako odpowiedź na terapię bezpośrednio poprzedzającą HSCT

²⁴ Chorobę oporną na leczenie zdefiniowano jako brak odpowiedzi na leczenie. Inną odpowiedź zdefiniowano jako odpowiedź nieznaną, niepodlegającą ocenie lub brakującą

²⁵ Obejmuje tylko chorych z CR lub PR, u których progresja choroby nastąpiła w czasie 1–182 dni po zakończeniu leczenia systemowego 1L (brak reguły imputacji); w przypadku braku daty progresji do wprowadzenia danych dotyczących progresji choroby wykorzystano datę rozpoczęcia następnej linii leczenia.

LOTIS-2 [Caimi 2023, Caimi 2021]

Chorzy, u których stwierdzono korzyść kliniczną mogli kontynuować leczenie dłużej niż 1 rok, jeśli uzgodniono to ze sponsorem.

Chorzy ze wskaźnikiem masy ciała $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ otrzymywali dawki na podstawie dostosowanej masy ciała ($35 \text{ kg/m}^2 \times [\text{wzrost w m}^2]$):

$$\text{dose (mg)} = \frac{\text{dosage } (\mu\text{g/kg}) \times \text{adjusted bodyweight}}{1000}$$

Konieczność stosowania skorygowanego dawkowania wynikała z ryzyka przedawkowania w przypadku dawkowania znormalizowanego względem masy ciała, ze skumulowanej toksyczności u chorych, którzy otrzymali dawki większe niż $150 \mu\text{g/kg}$ w badaniu fazy 1 oraz z faktu, że masę ciała zidentyfikowano jako istotną współzmienną w analizie farmakokinetycznej LON.

Opóźnienia leczenia o 5 tygodni lub mniej i zmniejszenie dawki były dozwolone zgodnie z protokołem w celu opanowania toksyczności.

Wśród 145 chorych, którzy otrzymali produkt leczniczy Zynlonta®, mediana liczby cykli wynosiła 3 (zakres: 1; 26), przy czym 60% chorych otrzymało ≥ 3 . cykle, a 34 % otrzymało ≥ 5 . cykli.

Interwencja kontrolna: brak.

Leczenie wspomagające: chorzy otrzymywali doustną premedykację deksametazonem zgodnie z protokołem, o ile nie było przeciwwskazań, i zalecono im unikanie przedłużonej ekspozycji skóry na światło słoneczne z powodu doniesień o wysypkach skórnych wrażliwych na światło w badaniu fazy I.

O ile nie ma przeciwwskazań, podawać deksametazon 4 mg doustnie dwa razy dziennie, dzień przed podaniem LON (jeśli to możliwe), w dniu podania LON (podać co najmniej 2 godziny przed podaniem, jeśli nie podano dzień wcześniej; w innym przypadku w dowolnym momencie przed podaniem) oraz dzień po podaniu LON.

Chorzy z przyrostem masy ciała powyżej 1 kg od 1. dnia pierwszego cyklu lub z obrzękiem lub wysiękiem opłucnowym otrzymywali standardowe dawki spironolaktonu.

Leki stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia i mogą być podawane zgodnie ze standardowymi protokołami leczenia obowiązującymi w danym ośrodku.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Dodatkowo przedstawiono dane dla podgrupy chorych po niepowodzeniu CAR-T ponieważ wyniki te są istotne do ustalenia miejsca LON w schemacie leczenia oraz dla podgrup zależnie od podtypu DLBCL, ponieważ populacja całkowita z badania LOTIS-2 jest węższa od populacji wnioskowanej.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

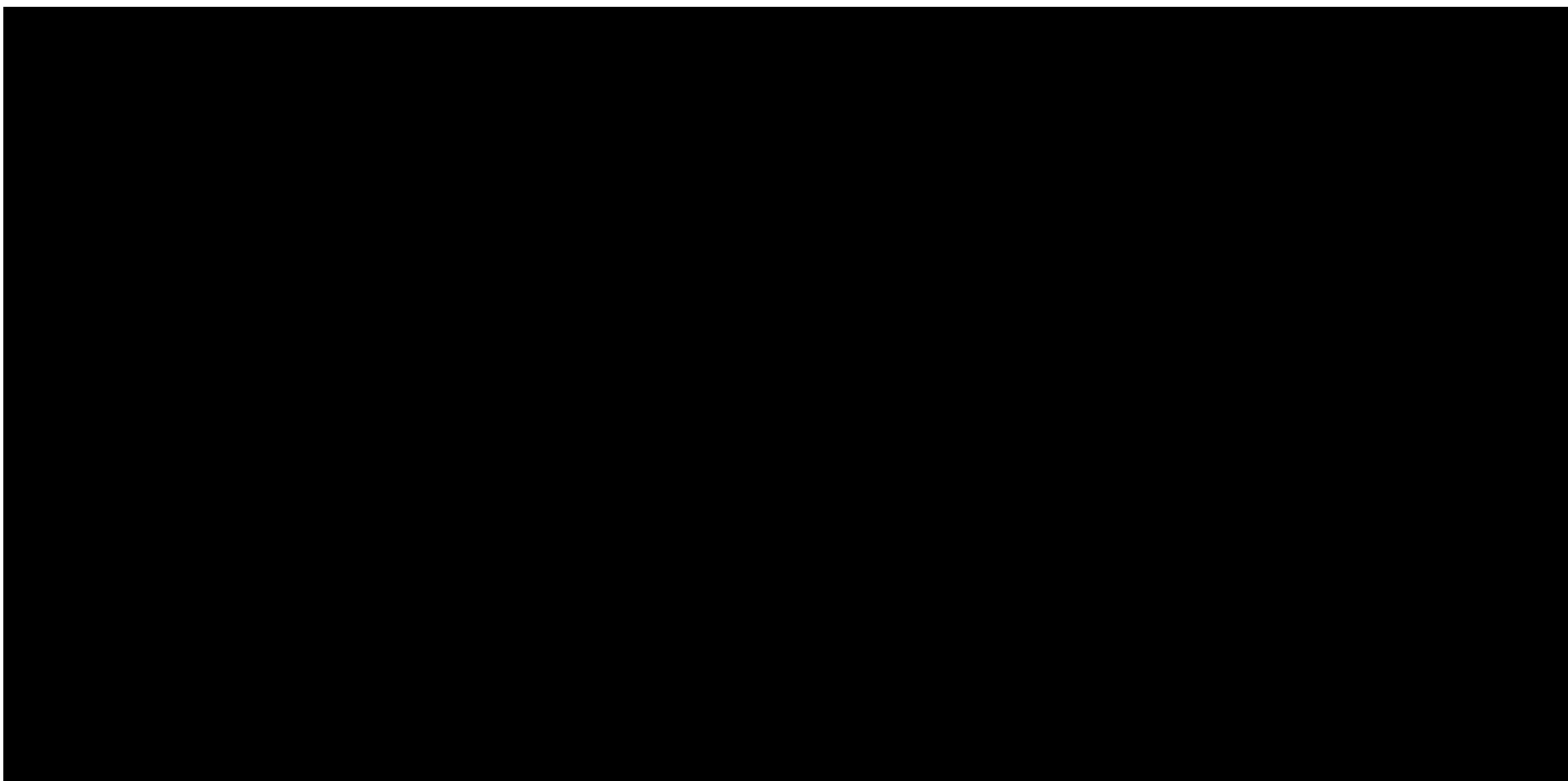
- wyników dot. jakości życia przedstawionych jako średnia wartość w danym cyklu, danych początkowych dot. charakterystyki i objawów;
- wyników dla podgrup innych niż wskazane (chorych z niepowodzeniem CAR-T oraz zależnie od podtypu DLBCL);
- danych dla wcześniejszych dat odcięcia (ekstrahowano wyłącznie dane dla najdłuższego okresu obserwacji).

12.8.2. Badania dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT

12.8.2.1. Metodyka

Tabela 56.

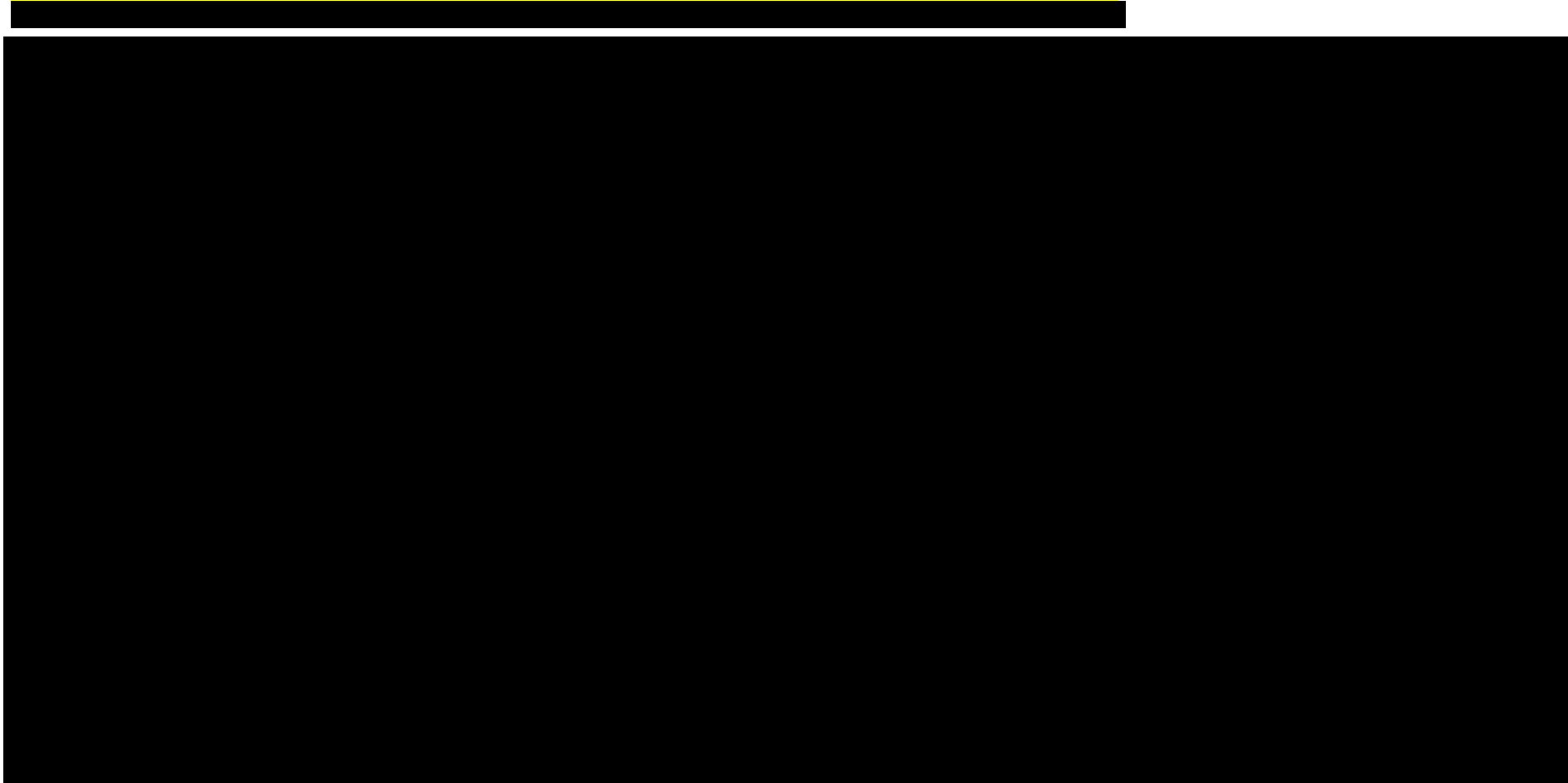
The content of Table 56 is completely redacted with a large black rectangular block.

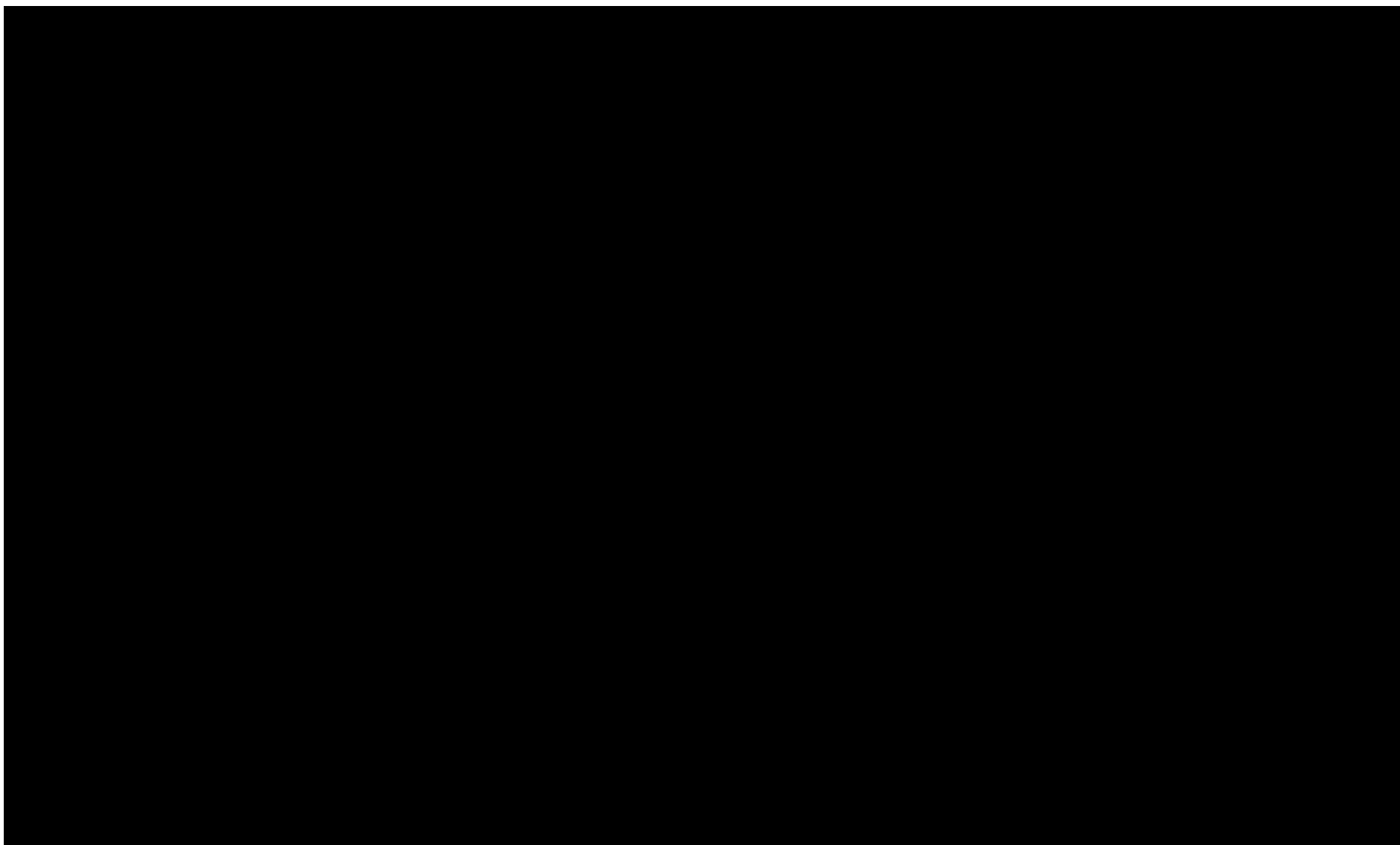


27 [Redacted text]

12.8.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Tabela 57.





[Redacted]

12.8.2.3. Dane demograficzne

Tabela 58.

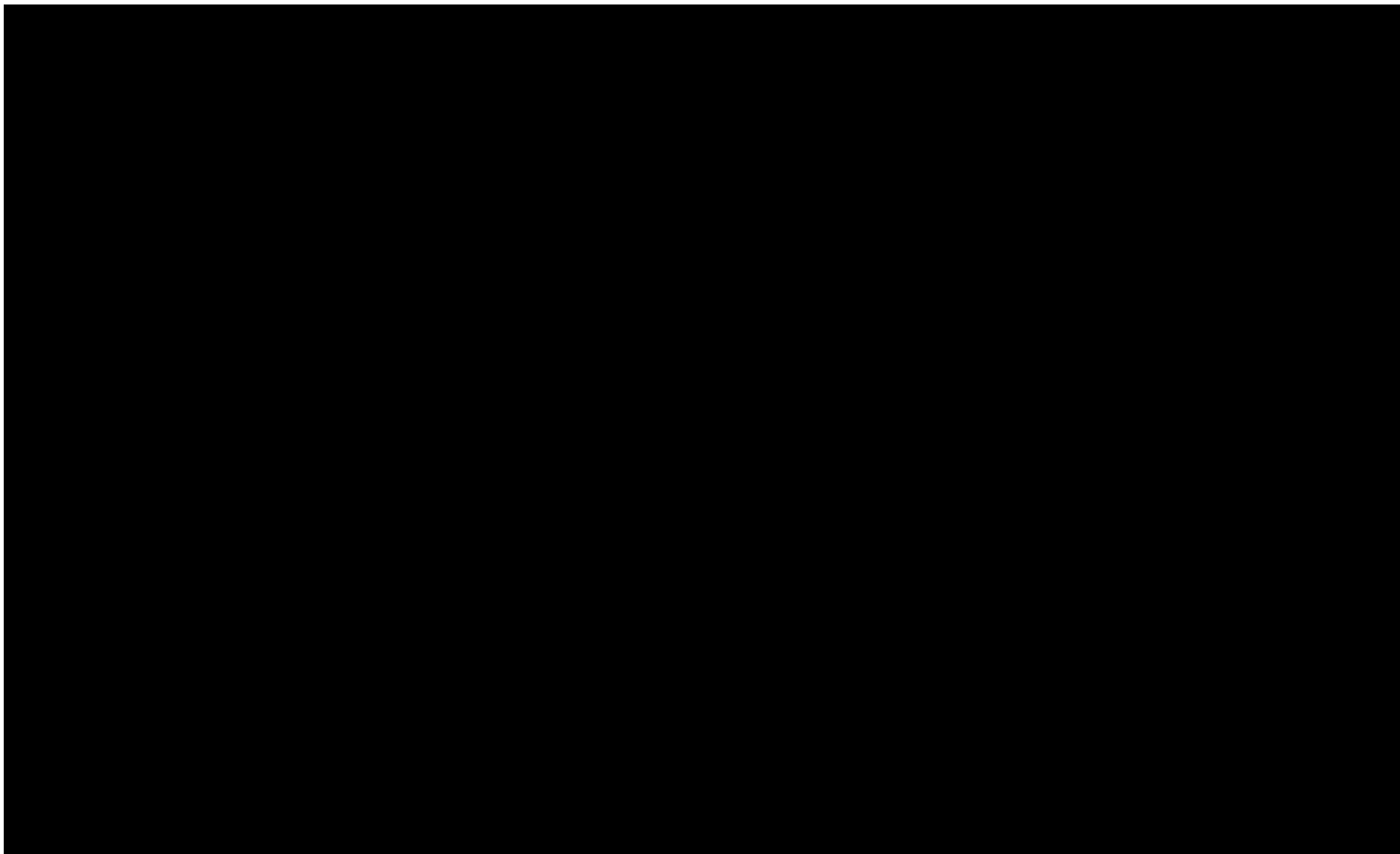
[Redacted]

[Redacted table content]

28 [Redacted]

29 [Redacted]

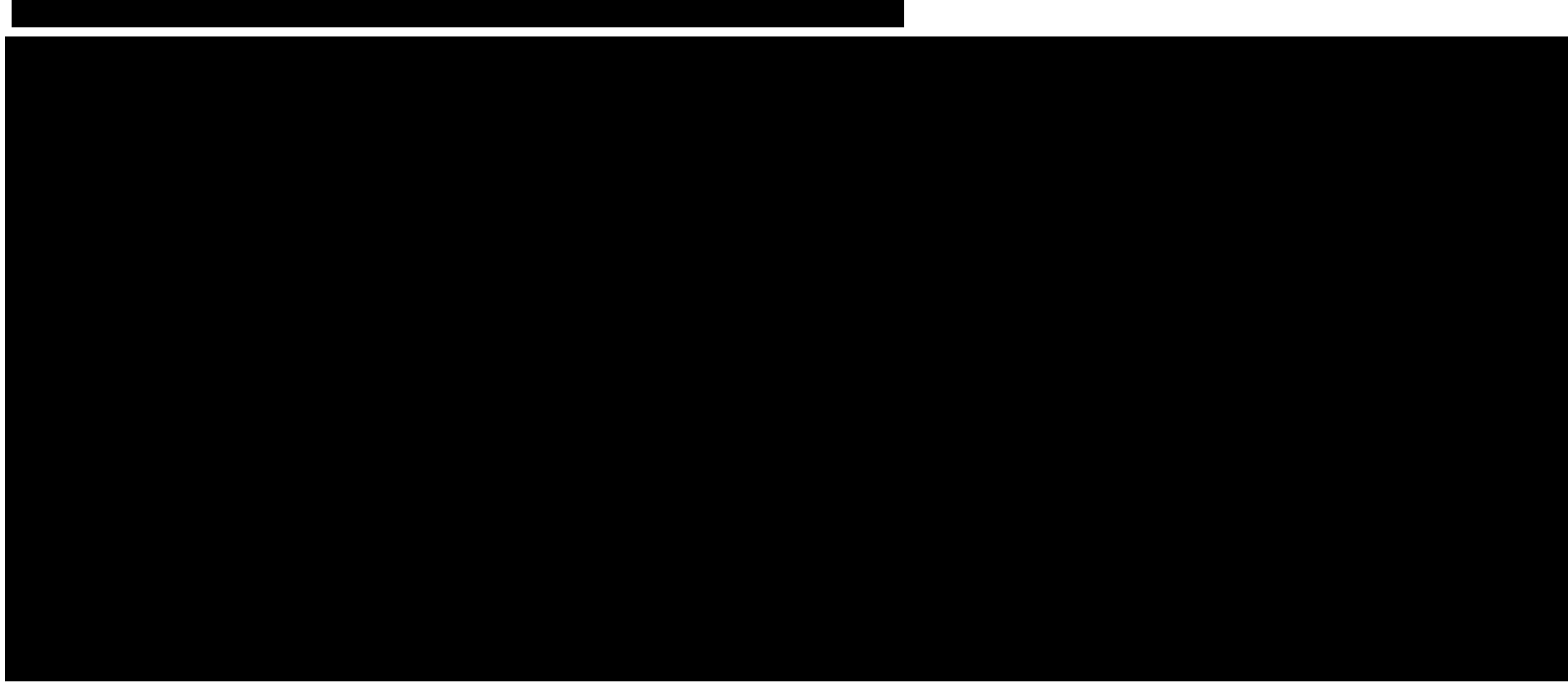
[Redacted]





12.8.2.4. Definicje punktów końcowych

Tabela 59.



12.8.3. Badania dla CAR-T

12.8.3.1. Metodyka

Tabela 60.

Podsumowanie metodyki badań dla CAR-T

Badanie (publikacja)	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
<i>LOTIS-2</i> (Caimi 2021)	IID	Badanie jednoramienne, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy II Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Mediana 7,8 miesięcy (zakres 0,3; 42,6);	28 szpitali w 4 krajach (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Włochy i Szwajcaria)	ADC Therapeutics SA
<i>ZUMA-1</i> (Neelapu 2023)	IID	Badanie długookresowe, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy I/II Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Mediana 63,1 miesięcy (zakres 58,9; 68,4)	22 ośrodki (Stany Zjednoczone i Izrael)	Kite, a Gilead Company
<i>Grana 2021</i> (Grana 2021)	n/o*	Badanie jednoramienne, retrospektywne Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Mediana 11 miesięcy	1 ośrodek	Nie wskazano źródła finansowania badania W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów
<i>CIBMTR</i> (Jakobson 2022)	n/o*	Prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Mediana 12,9 miesięcy	78 ośrodków	Grant U24 CA233032, Kite Pharma, a Gilead company
<i>Nastoupil 2020</i> (Nastoupil 2020)	n/o*	Badanie jednoramienne, retrospektywne	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że	Mediana 12,9 miesięcy	17 ośrodków	Grant The University of Texas MD Anderson Cancer Center od National Institutes

Badanie (publikacja)	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
		Podejście do testowania hipotezy: n/d	chorzy byli włączani kolejno)			of Health (P30 CA016672), grant Moffitt Cancer Center (P30-CA076292) oraz grant National Cancer Institute (CA201594)
<i>Spanjaart 2023 (Spanjaart 2023)</i>	n/o*	Badanie jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Mediana 13,0 miesięcy (IQR 7,0; 22,6) Data odcięcia danych 01.05.2023 r.	3 ośrodki (Holandia)	European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: grant nr 875171, grant nr 116026
<i>JULIET (Schuster 2021)</i>	IID	Badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Mediana 40,3 miesięcy (IQR 37,8; 43,8)	27 akademickich ośrodków medycznych (Australia, Austria, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Norwegia i Stany Zjednoczone)	Novartis Pharmaceuticals
<i>Ahmed 2023 (Ahmed 2023)</i>	n/o*	Badanie jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Od 25.06.2018 r. do 22.01.2021 r. 90 dni: ocena PFS i odpowiedzi na leczenie	9 akademickich ośrodków medycznych (Stany Zjednoczone)	Novartis Pharmaceuticals
<i>Iacoboni 2021 (Iacoboni 2021)</i>	n/o*	Badanie jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe	NICE: 8/8	Od 01.12.2018 r. do 01.06.2020 r.	10 ośrodków (Hiszpania)	Nie wskazano źródła finansowania badania

Badanie (publikacja)	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
		Podjęcie do testowania hipotezy: n/d				W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów
<i>Nasta 2022 (Nasta 2022)</i>	n/o*	Badanie jednoramienne, retrospektywne, jednoośrodkowe Podjęcie do testowania hipotezy: n/d	NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji że chorych włączano kolejno)	Mediana 9,1 miesiący (zakres: 0,7; 29,3)	1 ośrodek (Stany Zjednoczone)	W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów
<i>GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)</i>	IIIC	Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, międzynarodowe, obserwacyjne Podjęcie do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	<u>Axi-cel/ Tisa-cel</u> Mediana: 11 miesięcy (95% CI: 9; 14) <u>pSOC</u> Mediana: 93 miesięcy (95% CI: 82; 105)	<u>Axi-cel/ Tisa-cel</u> 8 ośrodków (Hiszpania) <u>pSOC</u> 9 ośrodków (Hiszpania)	Badanie zostało przeprowadzone przy braku powiązań handlowych lub finansowych
<i>GLA-DRST (Bethge 2022)</i>	IIID	Badanie retrospektywne, dane z rejestru, kohortowe Podjęcie do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	Mediana 11 miesięcy (zakres: 1; 29)	21 ośrodków (Niemcy)	Koszty publikacji artykułu zostały częściowo pokryte z opłaty za stronę. W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów
<i>Bücklein 2023 (Bucklein 2023)</i>	IIID	Retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe Podjęcie do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	Od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. (data odcięcia danych)	6 ośrodków (Europa, Stany Zjednoczone)	Granty nr SFB-TRR 388/1 2021 – 452881907, 451580403, Bavarian Elite Graduate Training Network, the Wilhelm-Sander Stiftung (projekt nr 2018.087.1), the Else-Kröner-Fresenius Stiftung, Bavarian Center for Cancer Research (BZKF), and NCI Cancer Center Support Grant P30

Badanie (publikacja)	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
						CA076292, Else-Kröner Forschungskolleg (EKFK) w ramach programu Munich Clinician Scientist Program (MCSP)
NCCP (Kuhn1 2022)	IIID	Retrospektywne, z prospektywnym zbiorem danych klinicznych, kohortowe, wieloośrodkowe Podejście do testowania hipotezy: nie testowano	NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	Mediana 13,9 miesięcy (IQR 9,1; 19,4)	10 ośrodków (Wielka Brytania)	W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów
Kwon 2023 (Kwon 2023)	IIID	Retrospektywne, obserwacyjne, międzynarodowe Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	<u>Axi-cel</u> Mediana 8,2 miesięcy (IQR 6; 13,7) <u>Tisa-cel</u> Mediana 12,4 miesięcy (IQR 6; 20)	12 ośrodków (Hiszpania)	W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów
Riedell 2022 (Riedell 2022)	IIID	Retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	<u>Axi-cel</u> Mediana 12,4 miesięcy <u>Tisa-cel</u> Mediana 13,8 miesięcy	8 ośrodków (Stany Zjednoczone)	Grant z Novartis Pharmaceuticals, National Cancer Institute Grant P30 CA008748, National Center for Advancing Translational Sciences Award UL1-TR002494, American-Italian Cancer Foundation Postdoctoral Research Fellowship, the Associazione italiana contro le leucemie-linfomi e mieloma Milano e Provincia ONLUS, W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów

Badanie (publikacja)	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
<i>Sesques 2020 (Sesques 2020)</i>	IIID	Retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	Mediana: 5,7 miesięcy	1 ośrodek	W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów
<i>CIBMTR (Shadman 2022)</i>	IIID	Retrospektywne, obserwacyjne Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	<u>Axi-cel</u> Mediana 12 miesięcy (zakres 3; 26) <u>Auto-HSCT</u> Mediana 38 miesięcy (zakres 3; 79)	<u>Axi-cel</u> 40 ośrodków <u>Auto-HSCT</u> 88 ośrodków	Koszty publikacji artykułu zostały częściowo pokryte z opłaty za stronę. W publikacji przedstawiono szczegółowy opis dotyczący konfliktu interesu autorów

*n/o – nie określono, w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono retrospektywnego badania jednoramiennego

12.8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Tabela 61.
Podsumowanie kryteriów włączenia/wyłączenia w badaniach dla CAR-T

Badanie (publikacja)	Wiek [r.ż.]	Rozpoznanie	Wcześniej ze linii leczenia systemowego	Chemioterapia w wywiadzie ³¹	ECOG	Przeszczep komórek macierzystych
<i>LOTIS-2 (Caimi 2021)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R DLBCL według klasyfikacji WHO z 2016 r. obejmujące: DLBCL NOS, PMBCL	≥2	Wykluczono chorych, którzy przeszli poważny zabieg chirurgiczny, radioterapię, chemioterapię lub inną	0-2	Wykluczono chorych, którzy otrzymali auto-HSCT w czasie 30 dni przed rozpoczęciem podawania badanego leku lub

³¹ Chemioterapia w wywiadzie nie obejmuje chemioterapii pomostowej ani w ramach leczenia paliatywnego

Badanie (publikacja)	Wiek [r.ż.]	Rozpoznanie	Wcześniej ze linii leczenia systemowego	Chemioterapia w wywiadzie ³¹	ECOG	Przeszczep komórek macierzystych
		lub HGBCL z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6		terapię przeciwnowotworową w czasie 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku		allo-HSCT w czasie 60 dni przed rozpoczęciem podawania badanego leku
<i>ZUMA-1 (Neelapu 2023, Locke 2019)</i>	≥18	Rozpoznanie opornego na leczenie LBCL według klasyfikacji WHO z 2008 r. obejmujące: DLBCL, PMBCL lub tFL.	≥2	Ok. 89% chorych otrzymywało wcześniejsze terapie oparte na platynie	0-1	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio auto-HSCT
<i>Grana 2021 (Grana 2021)</i>	18-89	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL NOS, PMBCL, HGBCL, DLBCL transformowany z FL	≥2	b/d	0-2	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio auto-HSCT
<i>CIBMTR (Jakobson 2022)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, PMBCL, HGBCL lub inny rodzaj	≥2	Do badania włączano chorych opornych na chemioterapię 854 (65,8%)	≥0	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>Nastoupil 2020 (Nastoupil 2020)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, PMBCL, tFL, GCB-podobne, nie-GCB, podwójne/potrójne transformowany lub z podwójną ekspresją	≥3	b/d	0-4	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>Spanjaart 2023 (Spanjaart 2023)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, tFL, HGBCL lub PMBCL	≥2	b/d	≥0	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>JULIET (Schuster 2021)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL NOS, tFL lub HGBCL z rearanżacją MYC z BCL2 lub BCL6 lub z rearanżacją BCL2 i BCL6	≥2	Nawrót po terapii rytuksymabem i antracyklinami w wywiadzie	0-1	Dozwolone było włączanie chorych z nawrotem po auto-HSCT, brakiem kwalifikacji lub brakiem zgody na auto-HSCT

Badanie (publikacja)	Wiek [r.ż.]	Rozpoznanie	Wcześniej ze linie leczenia systemowego	Chemioterapia w wywiadzie ³¹	ECOG	Przeszczep komórek macierzystych
<i>Ahmed 2023 (Ahmed 2023)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, PMBCL, tFL lub HGBCL	≥3	b/d	≥0	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>Iacoboni 2021 (Iacoboni 2021)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, tFL, HGBCL lub nowotwór transformowany z innego chłoniaka indolentnego	≥2	b/d	0-2	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>Nasta 2022 (Nasta 2022)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, tFL, HGBCL, PMBCL, transformowany chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów guzkowych, transformowany nieokreślony chłoniak o niskim stopniu złośliwości lub zespół Richtera	≥2	Do badania włączano chorych leczonych uprzednio chemioterapią cytotoksyczną, inhibitorem kinazy, przeciwciałem monoklonalnym, radioterapią, koniugatem przeciwciało-lek	0-2	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL NOS, tFL, HGBCL	≥2	Historyczna grupa kontrolna składała się z chorych otrzymujących głównie chemioterapię i rytuksymab	≥0	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>GLA-DRST (Bethge 2022)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, PMBCL lub tFL i inne	b/d	Do badania włączano chorych opornych na chemioterapię	≥0	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>Bücklein 2023 (Bucklein 2023)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, PMBCL lub tFL	≥2	b/d	≥0	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>NCCP (Kuhnl 2022)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, PMBCL lub tFL i inne	≥2	b/d	0-1 w momencie kwalifikacji	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT

Badanie (publikacja)	Wiek [r.ż.]	Rozpoznanie	Wcześniej ze linii leczenia systemowego	Chemioterapia w wywiadzie ³¹	ECOG	Przeszczep komórek macierzystych
					0-2 w momencie infuzji	
<i>Kwon 2023 (Kwon 2023)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL NOS, HGBCL lub tFL i nowotwór transformowany z innej histologii indolentnej	≥2	b/d	0-3	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>Riedell 2022 (Riedell 2022)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R agresywnego LBCL obejmujące: DLBCL, PMBCL, HGBCL lub tFL	≥2	b/d	≥0	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>Sesques 2020 (Sesques 2020)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, PMBCL, tFL lub TMZL	≥2	Do badania włączano chorych z chemioterapią w wywiadzie: CHOP/EPOCH, ifosfamid-etopozyd, lenalidomid, VIM, schematy oparte na platynie i inne	≥0	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio HSCT
<i>CIBMTR (Shadman 2022)</i>	≥18	Rozpoznanie R/R LBCL obejmujące: DLBCL, HGBCL z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6 lub PMBCL	≥2	b/d	b/d	Chorzy z grupy CAR-T z auto-HSCT w wywiadzie zostali wykluczeni z analizy

12.8.3.3. Dane demograficzne

Tabela 62.
Podsumowanie danych demograficznych chorych w badaniach dla CAR-T

Badanie (publikacja)	Terapia	Liczba chorych w grupie	Liczba uprzednich linii	Wiek Mediana (zakres)	Mężczyźni n (%)	≥3L w wywiadzie n (%)	Terapia SCT w wywiadzie n (%)	ECOG ≤1 n (%)	IPI ≤2 n (%)	Duża masa guza n (%)
<i>LOTIS-2 (Caimi 2021)</i>	LON	145	Mediana 3 (zakres 2; 7)	66 (23; 94)	85 (58,2)	82 (56,6)	24 (16,6)	136 (93,8)	75 (51,7)	8 (5,5)
<i>ZUMA-1 (Neelapu 2023, Locke 2019)</i>	Axi-cel	101	Mediana 3 (IQR 2; 4)	58 (23; 76)	68 (67,3)	70 (69,3)	25 (24,8)	101 (100,0)	b/d	b/d
<i>Grana 2021 (Grana 2021)</i>	Axi-cel	37	Mediana 3 (zakres 2; 7)	59 (23; 75)	22 (59,5)	33 (89,2)	b/d u 12 (32,4) chorych wystąpił nawrót po auto-HSCT	31 (83,8)	b/d	29 (78,4) ³²
<i>CIBMTR (Jakobson 2022)</i>	Axi-cel	739 ³³	Mediana 3 (zakres 2; 18)	63,1 (19,6; 90,8)	469 (63,5)	522 (70,6)	217 (29,4)	680 (92,0)	b/d	b/d

³² >10 cm

³³ W analizie uwzględniono wyłącznie podgrupę określoną jako chorzy niekwalifikujący się do *ZUMA-1*, ponieważ w przypadku podgrupy chorych kwalifikujących się do *ZUMA-1* lub z nieznanym statusem, liczba wcześniejszych linii wynosiła od 1 do 11, przy czym nie wskazano jaki odsetek stanowią chorzy leczeni uprzednio 1L

Badanie (publikacja)	Terapia	Liczba chorych w grupie	Liczba poprzednich linii	Wiek Mediana (zakres)	Mężczyźni n (%)	≥3L w wywiadzie n (%)	Terapia SCT w wywiadzie n (%)	ECOG ≤1 n (%)	IPI ≤2 n (%)	Duża masa guza n (%)
<i>Nastoupil 2020 (Nastoupil 2020)</i>	Axi-cel	298 ³⁴	Mediana 3 (zakres 2; 11)	60 (21; 83)	192 (64,4)	222 (74,5)	105 (35,2)	240 (80,5)	136 (45,6)	68 (22,8) ³⁵
<i>Spanjaart 2023 (Spanjaart 2023)</i>	Axi-cel	145	Mediana 2 (zakres 2; 6)	60 (21; 84)	95 (65,5)	38 (26,2)	45 (31,0)	134 (92,4)	77 (53,1)	50 (34,5) ³⁶
<i>JULIET (Schuster 2021)</i>	Tisa-cel	115	Mediana 3 (IQR 2; 3)	56 (IQR 46; 64)	b/d	59 (51,3)	56 (48,7)	115 (100,0)	31 (27,0)	9 (7,8) ³⁷
<i>Ahmed 2023 (Ahmed 2023)</i>	Tisa-cel	Chorzy hospitalizowani: N=64	Mediana 3 (IQR 3; 4)	69 (IQR 57; 71)	37 (57,8)	50 (78,1)	14 (21,9)	52 (81,3)	b/d	12 (18,8) ³⁸
		Chorzy ambulatoryjni: N=93	Mediana 3 (IQR 3; 4)	67 (IQR 62; 71)	53 (57,0)	75 (80,6)	24 (25,8)	81 (87,1)	b/d	15 (16,1) ³⁹
<i>Iacoboni 2021 (Iacoboni 2021)</i>	Tisa-cel	75	Mediana 3 (IQR 2; 4)	60 (IQR 52; 67)	44 (58,7)	2-3L: 54 (72,0)	29 (38,7)	66 (88,0)	25 (33,3)	30 (40,0) ⁴⁰

³⁴ Jeśli produkt CAR-T nie spełniał kryteriów komercyjnego dopuszczenia do obrotu, chorym oferowano leczenie wytworzonym produktem w badaniu rozszerzonego dostępu ZUMA-9, a wyniki dla tych chorych zostały uwzględnione

³⁵ ≥10 cm

³⁶ określana jako węzłowa ≥ 10 cm i/lub pozawęzłowa ≥ 5 cm

³⁷ >10 cm

³⁸ ≥10 cm zarówno dla chorych hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych

³⁹ ≥10 cm zarówno dla chorych hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych

⁴⁰ >7 cm

Badanie (publikacja)	Terapia	Liczba chorych w grupie	Liczba uprzednich linii	Wiek Mediana (zakres)	Mężczyźni n (%)	≥3L w wywiadzie n (%)	Terapia SCT w wywiadzie n (%)	ECOG ≤1 n (%)	IPI ≤2 n (%)	Duża masa guza n (%)
						>3L: 21 (28,0)				
<i>Nasta 2022 (Nasta 2022)</i>	Tisa-cel	72	Mediana 4 (zakres 2; 12)	65,7 (32; 83)	42 (58,3)	b/d	13 (18,1)	68 (94,4)	b/d	b/d
<i>GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)</i>	Axi-cel	101	Mediana 2 (IQR 2; 3)	54 (IQR: 44; 62)	61 (60,4)	36 (35,6)	28 (27,7)	99 (98,0)	41 (40,6) ⁴¹	34 (33,7)
	Tisa-cel	91	Mediana 2 (IQR 2; 3)	56 (IQR: 50; 65)	59 (64,8)	43 (47,3)	30 (33,0)	86 (94,5)	35 (38,5) ⁴²	32 (35,2)
	pSOC	81	Mediana 2 (IQR 1; 2)	62 (IQR: 49; 74)	49 (60,5)	17 (21,0)	27 (33,3)	b/d	32 (39,5) ⁴³	29 (35,8)
<i>GLA-DRST (Bethge 2022)</i>	Axi-cel	173	b/d	60 (20; 83)	120 (69,4)	116 (67,1)	57 (32,9)	146 (84,4)	b/d	b/d
	Tisa-cel	183	b/d	61 (19; 83)	116 (63,4)	136 (74,3)	64 (35,0)	154 (84,2)	b/d	b/d
<i>Bücklein 2023 (Bucklein 2023)</i>	Axi-cel	214	Mediana 3 (IQR 2; 4)	64 (19; 79)	119 (55,6)	b/d	48 (22,4)	b/d; Mediana 1 (IQR 0; 1)	b/d	b/d
	Tisa-cel	160	Mediana 3 (IQR 2; 4)	64 (23; 85)	93 (58,1)	b/d	58 (36,3)	b/d; Mediana 1 (IQR 0; 1)	b/d	b/d
<i>NCCP (Kuhn 2022)</i>	Axi-cel	224	≥2	57,0 (18; 78)	143 (63,8)	83 (37,1)	41 (18,3)	224 (100,0)	114 (43,3)	71 (31,7) ⁴⁴

⁴¹ W publikacji podano 47%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴² W publikacji podano 45%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴³ W publikacji podano 42%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴⁴ ≥7,5 cm

Badanie (publikacja)	Terapia	Liczba chorych w grupie	Liczba poprzednich linii	Wiek Mediana (zakres)	Mężczyźni n (%)	≥3L w wywiadzie n (%)	Terapia SCT w wywiadzie n (%)	ECOG ≤1 n (%)	IPI ≤2 n (%)	Duża masa guza n (%)
	Tisa-cel	76		63,5 (30; 77)	42 (55,3)	32 (42,1)	9 (11,8)	76 (100,0)	35 (49,3)	10 (13,2) ⁴⁴
<i>Kwon 2023 (Kwon 2023)</i>	Axi-cel	152	Mediana 2 (zakres 2; 6)	59 (29; 79)	89 (58,6)	b/d	46 (30,3)	144 (94,7)	73 (48,0)	40 (26,3) ⁴⁵
	Tisa-cel	155	Mediana 2 (zakres 2; 7)	62 (23; 76)	97 (62,6)	b/d	45 (29,0)	144 (92,9)	70 (45,2)	35 (22,6) ⁴⁵
<i>Riedell 2022 (Riedell 2022)</i>	Axi-cel	156	Mediana 3 (zakres 2; 10)	59 (IQR: 53; 67)	118 (75,6)	113 (72,4)	48 (30,8)	138 (88,5)	80 (51,3)	22 (14,1) ⁴⁶
	Tisa-cel	84	Mediana 4 (zakres 2; 9)	67 (IQR: 61; 72)	44 (52,4)	72 (85,7)	21 (25,0)	78 (92,9)	43 (51,2)	12 (14,3) ⁴⁶
<i>Sesques 2020 (Sesques 2020)</i>	Axi-cel	28	≥2	59 (27; 72)	16 (57,1)	>3L: 22 (78,6)	8 (28,6)	21 (75,0)	b/d	4 (14,3) ⁴⁷
	Tisa-cel	33		62 (28; 75)	24 (72,7)	>3L: 21 (63,6)	10 (30,3)	22 (66,7)	b/d	4 (12,1) ⁴⁷
<i>CIBMTR (Shadman 2022)</i>	Axi-cel	145	Mediana 3 (zakres 2; 11)	60 (24; 91)	89 (61,4)	97 (66,9)	b/d	b/d	b/d	b/d
	Auto-HSCT	266	Mediana 2 (zakres 1; 6)	58 (18; 80)	167 (62,8)	89 (33,5)	b/d	b/d	b/d	b/d

⁴⁵ >7 cm

⁴⁶ ≥10 cm dla każdej z podgrup

⁴⁷ ≥10 cm dla każdej z podgrup

12.8.3.4. Definicje punktów końcowych

Tabela 63.
Definicja punktów końcowych w badaniach dla CAR-T

Badanie (publikacja)	Terapia	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie
<i>LOTIS-2</i> (Caimi 2021)	LON	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu, progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.	Osiągnięcie CR lub PR jako BOR, zgodnie z oceną centralną niezależnej komisji przy użyciu kryteriów klasyfikacji Lugano przed rozpoczęciem NLPN.
<i>ZUMA-1</i> (Neelapu 2023)	Axi-cel	Oceniano (brak definicji)	Oceniano (brak definicji)	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami <i>Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>
<i>Grana 2021</i> (Grana 2021)	Axi-cel	Oceniano (brak definicji)	Oceniano (brak definicji)	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami <i>Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>
<i>CIBMTR</i> (Jakobson 2022)	Axi-cel	Oceniano (brak definicji)	Czas od pierwszej infuzji Axi-cel do pierwszego udokumentowanego nawrotu, progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.	Osiągnięcie CR lub PR jako BOR, zgodnie z kryteriami <i>Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> oraz kryteriów klasyfikacji Lugano
<i>Nastoupil 2020</i> (Nastoupil 2020)	Axi-cel	Oceniano (brak definicji)	Oceniano (brak definicji)	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami Lugano z 2014 r.
<i>Spanjaart 2023</i> (Spanjaart 2023)	Axi-cel	Czas od rozpoczęcia CAR-T leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od rozpoczęcia leczenia CAR-T do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.	Osiągnięcie PR lub CR oceniano przy użyciu kryteriów klasyfikacji Lugano. Najlepszy ORR definiowano jako najlepszą uzyskaną odpowiedź w dowolnym momencie trwania badania.
<i>JULIET</i> (Schuster 2021)	Tisa-cel	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, z jakiegokolwiek przyczyny.	Osiągnięcie CR lub PR, oceniane przez niezależną centralną komisję przy użyciu kryteriów klasyfikacji Lugano.
<i>Ahmed 2023</i> (Ahmed 2023)	Tisa-cel	Czas od rozpoczęcia leczenia CAR-T do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od rozpoczęcia leczenia CAR-T do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub	Oceniano m.in. ORR i CR, brak informacji na temat kryteriów klasyfikacji odpowiedzi na leczenie.

Badanie (publikacja)	Terapia	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie
			rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	
<i>Iacoboni 2021 (Iacoboni 2021)</i>	Tisa-cel	Czas od aferezy lub leczenia CAR-T do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od aferezy lub leczenia CAR-T do nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	ORR definiowano jako osiągnięcie PR lub CR przy użyciu kryteriów klasyfikacji Lugano.
<i>Nasta 2022 (Nasta 2022)</i>	Tisa-cel	Oceniano (brak definicji)	Oceniano (brak definicji)	Oceniano m.in. ORR i CR, brak informacji na temat kryteriów klasyfikacji odpowiedzi na leczenie.
<i>GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)</i>	Axi-cel	Czas od rozpoczęcia leczenia przed terapią CAR-T do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od niepowodzenia ostatniego leczenia i daty ostatniego leczenia do wystąpienia nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Oceniano m.in. ORR i CR, brak informacji na temat kryteriów klasyfikacji odpowiedzi na leczenie.
	Tisa-cel			
	pSOC	Czas od aferezy i infuzji CAR-T do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od rozpoczęcia leczenia CAR-T do wystąpienia nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	
<i>GLA-DRST (Bethge 2022)</i>	Axi-cel	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej	Oceniano m.in. ORR i CR, brak informacji na temat kryteriów klasyfikacji odpowiedzi na leczenie.
	Tisa-cel			
<i>Bücklein 2023 (Bücklein 2023)</i>	Axi-cel	Oceniano (brak definicji)	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu, progresji choroby lub zgonu.	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami Lugano z 2014 r. ⁴⁸
	Tisa-cel			
<i>NCCP (Kuhn 2022)</i>	Axi-cel	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami Lugano z 2014 r.
	Tisa-cel			
	Axi-cel			

⁴⁸ ze względu na prezentację wyników niemożliwym było wyekstrahowanie danych dla analizowanych grup

Badanie (publikacja)	Terapia	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie
<i>Kwon 2023 (Kwon 2023)</i>	Tisa-cel	Czas od aferezy lub leczenia CAR-T do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od aferezy lub leczenia CAR-T do nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami Lugano z 2014 r.
<i>Riedell 2022 (Riedell 2022)</i>	Axi-cel	Czas od aferezy (populacja ITT) lub leczenia CAR-T (populacja mITT) do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od leczenia CAR-T do progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami Lugano
	Tisa-cel			
<i>Sesques 2020 (Sesques 2020)</i>	Axi-cel	Czas od leukaferozy (populacja ITT) lub leczenia CAR-T do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas rozpoczęcia leczenia CAR-T do nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami Lugano z 2014 r. ORR definiowano jako osiągnięcie CR lub PR.
	Tisa-cel			
<i>CIBMTR (Shadman 2022)</i>	Axi-cel	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od leczenia CAR-T do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Czas od Auto-HSCT do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Oceniano m.in. ORR oraz CR zgodnie z kryteriami Lugano z 2014 r.

12.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 64.
Kryteria Cook

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

Tabela 65.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 66.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 67.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 68.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
2) Reprezentatywność populacji badanej	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	* (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	* (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 69.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 70.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 71.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

-
- ⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
- ⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania
-

12.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 74.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3, 12.7
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.7.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 6, 8.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.7.2 i 3.7.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4 i 12.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 12.8

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.8
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 4, 5, 6, 7, 12.1, 12.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla lonkastuksymabu tezyryny	30
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT.....	32
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla CAR-T	34
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla lonkastuksymabu tezyryny.....	46
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	48
Tabela 6. [REDACTED]	56
Tabela 7. [REDACTED]	65
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	67
Tabela 9. Częstość występowania BOR.....	74
Tabela 10. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi.....	75
Tabela 11. Zdarzenia <i>time-to-event</i> – odpowiedź na leczenie	75
Tabela 12. Czas przeżycia całkowitego.....	77
Tabela 13. Prawdopodobieństwo utrzymania OS	78
Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od progresji.....	78
Tabela 15. Prawdopodobieństwo utrzymania PFS	79
Tabela 16. Czas przeżycia wolnego od nawrotu.....	80
Tabela 17. Prawdopodobieństwo utrzymania RFS	81

Tabela 18. Czas przeżycia wolnego od NLPN	82
Tabela 19. Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusze EQ-5D-5L i FACT-Lym według wizyty	83
Tabela 20. Zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS.....	84
Tabela 21. Częstość zmiany wyniku EQ-5D-5L.....	85
Tabela 22. Zmiana wyniku FACT-Lym.....	87
Tabela 23. Częstość występowania BOR	94
Tabela 24. Zdarzenia <i>time-to-event</i>	94
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	98
Tabela 26. Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem*	99
Tabela 27. Częstość występowania ciężkich TEAE i TEAE o 5. stopniu nasilenia.....	100
Tabela 28. Częstość występowania TEAE	102
Tabela 29. Częstość występowania AESI.....	107
Tabela 30. Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia.....	108
Tabela 31. [REDACTED]	111
Tabela 32. [REDACTED]	112
Tabela 33. [REDACTED]	113
Tabela 34. [REDACTED]	116
Tabela 35. [REDACTED]	121
Tabela 36. Zestawienie wyników skuteczności LON vs CAR-T (Axi-cel i Tisa-cel)	125
Tabela 37. Zestawienie wyników bezpieczeństwa LON vs CAR-T (Axi-cel i Tisa-cel).....	130


Tabela 38. Śmiertelność chorych po zastosowaniu terapii CAR-T wg liczby dni od podania	133
Tabela 39. Częstość występowania powikłań oraz przypadków remisji/progresji choroby ..	134
Tabela 40. Zestawienie TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla poszczególnych terapii.....	136
Tabela 41. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL leczonych produktem leczniczym Zynlonta®...140	
Tabela 42. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO UMC u chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny)	145
Tabela 43. Podsumowanie kluczowych wyników z badania <i>LOTIS-2</i>	152
Tabela 44. 	158
Tabela 45. Podsumowanie wyników prostego zestawienia LON vs CAR-T	159
Tabela 46. Podsumowanie wyników prostego zestawienia LON vs CAR-T	160
Tabela 47. Wyniki dla kluczowych punktów końcowych (ORR, CRR, DOR, PFS, RFS) dla podgrup zależnie od podtypu DLBCL	170
Tabela 48. TEAE u chorych z utrzymującą się CR przez ≥ 1 rok lub ≥ 2 lata	173
Tabela 49. Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne dla lonkastuksymabu tezyryny w populacji docelowej.....	178
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	179
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla komparatorów	179
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla terapii CAR-T	181

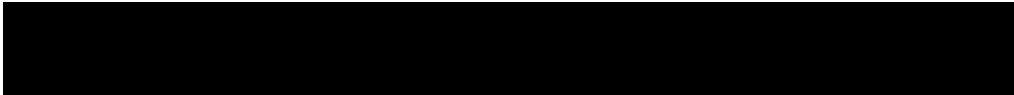
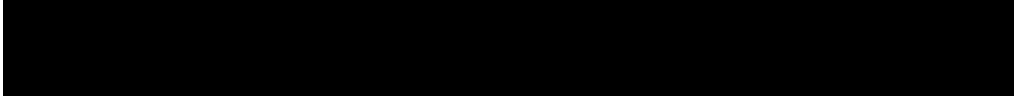
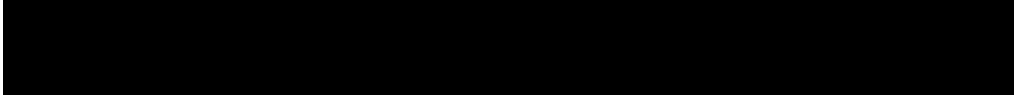
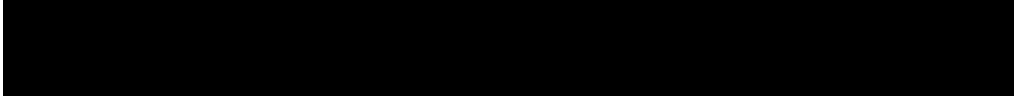


Tabela 53. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla lonkastuksymabu tezyryny	182
Tabela 54. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	183
Tabela 55. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	185
Tabela 56. 	196
Tabela 57. 	198
Tabela 58. 	200
Tabela 59. 	203
Tabela 60. Podsumowanie metodyki badań dla CAR-T	204
Tabela 61. Podsumowanie kryteriów włączenia/wyłączenia w badaniach dla CAR-T	208
Tabela 62. Podsumowanie danych demograficznych chorych w badaniach dla CAR-T	212
Tabela 63. Definicja punktów końcowych w badaniach dla CAR-T	216
Tabela 64. Kryteria Cook	219
Tabela 65. Skala AMSTAR 2	219
Tabela 66. Ocena jakości danych wg skali Jadad	221
Tabela 67. Ocena jakości danych wg skali NICE	221
Tabela 68. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	221
Tabela 69. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	222
Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	224

Tabela 71. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	225
Tabela 72. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	227
Tabela 73. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	227
Tabela 74. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	228
Tabela 75. Powody wykluczenia badań dla lonkastuksymabu tezyryny na podstawie ich pełnych tekstów	239
Tabela 76. Powody wykluczenia badań dla komparatorów (Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT) włączonych do analizy MAIC na podstawie ich pełnych tekstów	243

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla lonkastuksymabu tezyryny	37
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT	39
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla CAR-T	41
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR wg BOR, DCO: 15.09.2022.....	76
Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, DCO: 15.09.2022	77
Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, DCO: 15.09.2022	79
Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla RFS, DCO: 15.09.2022	80
Rysunek 8. Średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej..	84
Rysunek 9. Odsetek chorych z klinicznie znaczącą poprawą, brakiem zmian i pogorszeniem według wizyty.....	86
Rysunek 10. Odpowiedzi chorych na pytania kwestionariusza FACT-Lym dotyczące objawów chłoniaka	90
Rysunek 11. Odpowiedzi chorych na pytanie GP5 kwestionariusza FACT-Lym – „ <i>Niepokoją mnie działania niepożądane leczenia</i> ”.....	91
Rysunek 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS, DCO: 6.04.2020	95
Rysunek 13.  	189

15. Bibliografia

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

15.1.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>LOTIS-2 (Caimi 2023)</i>	Caimi P.F., Ai W.Z., Alderuccio J.P., i in., <i>Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study</i> , <i>Haematologica</i> . 2023
<i>LOTIS-2 (Caimi 2021)</i>	Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P., i in., <i>Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial</i> , <i>Lancet Oncol</i> ; 22: 790–800, 2021
<i>LOTIS-2 (Caimi 2021a)</i>	Caimi P.F., Ardeschna K.M., Reid E., i in., <i>The AntiCD19 Antibody Drug Immunoconjugate Loncastuximab Achieves Responses in DLBCL Relapsing After AntiCD19 CAR-T Cell Therapy</i> , <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , Vol. 22, No. 5, e335–e339, 2021
<i>LOTIS-2 (Spira 2022)</i>	Spira A., Zhou X., Chen L., i in., <i>Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , Vol. 22, No. 3, 158–168, 2022
Opracowania wtórne włączone do analizy	
<i>Kim 2023</i>	Kim J., Cho J., Yoon S.E., i in., <i>Efficacy of Salvage Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Including Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> , <i>Cancer Res Treat.</i> ;55(3):1031-1047, 2023
<i>Xu 2022</i>	Xu B., <i>Loncastuximab tesirine: an effective therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> 78:707–719, 2022
Materiały otrzymane od Wnioskodawcy	
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADR 2023</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports, Zynlonta®, 2023, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 08.11.2023 r.)
<i>ChPL Zynlonta®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zynlonta®
<i>EPAR 2023</i>	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Zynlonta International non-proprietary name: loncastuximab tesirine,. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 31.10.2023 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>FDA 2022</i>	FDA, ZYNLONTA® (loncastuximab tesirine-lpyl) for injection, for intravenous use, 2022
<i>WHO UMC 2023</i>	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 14.10.2023 r.)

15.1.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
[Redacted content]	

15.1.3. SLR dla CAR-T

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>Ahmed 2023</i>	Ahmed N., Wesson W., Mushtaq MU., i in., Patient Characteristics and Outcomes of Outpatient Tisagenlecleucel Recipients for B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2023 (7):449.e1-449.e7.
<i>Bücklein 2023 (Bucklein 2023)</i>	Bücklein V., Perez A., Rejeski K., i in., Inferior Outcomes of EU Versus US Patients Treated With CD19 CAR-T for Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma: Association With Differences in Tumor Burden, Systemic Inflammation, Bridging Therapy Utilization, and CAR-T Product Use. <i>Hemasphere.</i> 2023 Jul 11;7(8):e907.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>CIBMTR (Jacobson 20220)</i>	Jacobson C.A., Locke F.L., Ma L., i in., Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2022 ;28(9):581.e1-581.e8.
<i>CIBMTR (Shadman 2022)</i>	Shadman M., Pasquini M., Ahn K.W., Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. <i>Blood.</i> 2022;139(9):1330-1339.
<i>GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)</i>	Bastos-Oreiro M., Gutierrez A., Reguera J.L., i in., 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. <i>Front Immunol.</i> 2022 12;13:855730.
<i>GLA-DRST (Bethge 2022)</i>	Bethge W.A., Martus P., Schmitt M., i in. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. <i>Blood.</i> 2022 ;140(4):349-358.
<i>Grana 2021</i>	Grana A., Gut N., Williams K., i in. Safety of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2021;21(4):238-245.
<i>Iacoboni 2021</i>	Iacoboni G., Villacampa G., Martinez-Cibrian N., i in., GELTAMO Spanish Groups. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. <i>Cancer Med.</i> 2021;10(10):3214-3223.
<i>JULIET (Schuster 2021)</i>	Schuster S.J., Tam C.S., Borchmann P., Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2021;22(10):1403-1415.
<i>Kwon 2023</i>	Kwon M., Iacoboni G., Reguera J.L. i in., Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. <i>Haematologica.</i> 2023;108(1):110-121.
<i>Nasta 2022</i>	Nasta S.D., Hughes M.E., Namoglu E.C., i in. Outcomes of Tisagenlecleucel in Lymphoma Patients With Predominant Management in an Ambulatory Setting. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2022;22(8):e730-e737.
<i>Nastoupil 2020</i>	Nastoupil L.J., Jain M.D., Feng L., Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;38(27):3119-3128.
<i>NCCP (Kuhnl 2022)</i>	Kuhnl A., Roddie C., Kirkwood A.A., i in. A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. <i>Br J Haematol.</i> 2022 ;198(3):492-502.
<i>Riedell 2022</i>	Riedell P.A., Hwang W.T., Nastoupil L.J. i in., Patterns of Use, Outcomes, and Resource Utilization among Recipients of Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2022;28(10):669-676.
<i>Sesques 2020</i>	Sesques P., Ferrant E., Safar V., i in. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. <i>Am J Hematol.</i> 2020;95(11):1324-1333.
<i>Spanjaart 2023</i>	Spanjaart A.M., Pennings E.R.A., Mutsaers P.G.N.J., i in., Dutch CAR-T Tumorboard Consortium. The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real-World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in The Netherlands, <i>Cancers (Basel).</i> 2023; 15(17):4334
<i>ZUMA-1 (Neelapu 2023)</i>	Neelapu S.S., Jacobson C.A., Ghobadi A., i in., Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma, <i>Blood.</i> 2023 May 11;141(19):2307-2315

15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

15.2.1. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

Tabela 75.

Powody wykluczenia badań dla lonkastuksymabu tezyryny na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. Alderuccio 2021	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-2, w którym przedstawiono częstość występowania obrzęków (DCO: 6 kwiecień 2020). Abstrakt nie zawiera danych dla dłuższych dat odcięcia niż w publikacji pełnotekstowej dla badania LOTIS-2.	Alderuccio J.P., Ardeschna K., Hess B., i in., ABCL-396: Incidence, Onset, and Management of Edema and Effusion in Patients Treated with Loncastuximab Tesirine for R/R DLBCL in the LOTIS Clinical Trial Program, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia (2021) 21 Supplement 1 (S397-S398)
ab. Caimi 2020	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-2, w którym przedstawiono wyniki dot. odpowiedzi na leczenie w populacji całkowitej oraz podgrupach (DCO: 6 kwiecień 2020). Abstrakt nie zawiera danych dla dłuższych dat odcięcia niż w publikacji pełnotekstowej dla badania LOTIS-2.	Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P., i in., Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine (ADCT-402) in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Blood (2020) 136 Supplement 1 (35-37)
ab. Caimi 2020a	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-2, w którym przedstawiono wyniki DOR w podgrupach (DCO: 6 kwiecień 2020). Abstrakt nie zawiera danych dla dłuższych dat odcięcia niż w publikacji pełnotekstowej dla badania LOTIS-2.	Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P., i in., Efficacy and safety of loncastuximab tesirine (ADCT-402) in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, Blood (2020) 136:SUPPL 1 (35-37)
ab. Caimi 2021	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-2, w którym przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych wcześniej leczonych CAR-T. W źródle nie przedstawiono informacji dotyczących daty odcięcia danych. Abstrakt nie zawiera dodatkowych danych względem publikacji.	Caimi P.F., Ardeschna K.M., Reid E., i in., The Anti-CD19 Antibody-Drug Conjugate Loncastuximab Tesirine Achieved Responses in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Who Relapsed after Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy, Blood (2021) 138 Supplement 1 (2489)
ab. Caimi 2021a	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-2, w którym przedstawiono wyniki m.in. odpowiedzi na leczenie w populacji całkowitej oraz	Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P., i in., Duration of response to loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by demographic and clinical characteristics: Subgroup

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		podgrupach (DCO: 6 kwiecień 2020). Abstrakt nie zawiera danych dla dłuższych dat odcięcia niż w publikacji pełnotekstowej dla badania <i>LOTIS-2</i> .	analyses from <i>LOTIS-2</i> , HemaSphere (2021) 5:SUPPL 2 (223)
ab. Caimi 2021b	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki DOR dla analizy podgrup nie będących przedmiotem zainteresowania. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla DCO: 6.08.2020 dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie (m.in. DOR, ORR). Dostępne są dane dla dłuższej DCO dla odpowiedzi na leczenie (DCO: 15.09.2022).	Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P., i in., Duration of response to loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by demographic and clinical characteristics: Subgroup analyses from <i>LOTIS-2</i> , Journal of Clinical Oncology (2021) 39:15 SUPPL
ab. Carlo-Stella 2019	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania <i>LOTIS-2</i> , który zawiera dane dla DCO: 1 maj 2019 (analiza śródkresowa obejmująca 52 chorych). Do raportu włączono publikację pełnotekstową dla dłuższej daty odcięcia (DCO: 6 kwiecień 2020).	Carlo-Stella C., Zinzani P.L.L., Kahl B.S., i in., Interim Futility Analysis of a Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine, a Novel Pyrrolobenzodiazepine-Based Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Blood (2019) 134 Supplement 1 (757)
ab. Carlo-Stella 2020	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania <i>LOTIS-2</i> , który zawiera dane dla DCO: 14 październik 2019. Do raportu włączono publikację pełnotekstową dla dłuższej daty odcięcia (DCO: 6 kwiecień 2020).	Carlo-Stella C., Zinzani P.L.L., Kahl B.S., i in., Initial results of a phase 2 study of loncastuximab tesirine, a novel pyrrolobenzodiazepine-based antibody-drug conjugate, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, HemaSphere (2020) 4 Supplement 1 (75-76)
ab. Carlo-Stella 2021	Niewłaściwa populacja	Materiał konferencyjny do badania <i>LOTIS-3</i> . Do badania włączano chorych z R/R DLBCL lub R/R MCL. Chorzy stosowali LON + ibrutinib. Chorzy mogli stosować uprzednio tylko 1 linię leczenia systemowego. Wnioskowana populacja obejmuje chorych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego. Ponadto chorzy stosowali LON + rytuksymab.	Carlo-Stella C., Zinzani P.L.L., Janakiram M., i in., Planned Interim Analysis of a Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine Plus Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (<i>LOTIS-3</i>), Blood 2021; 138 Supplement 1 (54).
ab. Depaus 2020	Niewłaściwa populacja	Materiał konferencyjny do badania <i>LOTIS-3</i> . Do badania włączano chorych z R/R DLBCL lub R/R MCL. Chorzy stosowali LON + ibrutinib. Chorzy mogli stosować uprzednio tylko 1 linię leczenia systemowego. Wnioskowana populacja obejmuje chorych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego. Ponadto	Depaus J., Ervin-Haynes A., Bryan L., i in., Interim results of a phase 1/2 study of loncastuximab tesirine (Lonca) combined with ibrutinib in advanced diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) or mantle cell lymphoma (MCL), HemaSphere (2020) 4 Supplement 1 (601-602)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		chorzy stosowali LON + rytuksymab.	
ab. Depaus 2021	Niewłaściwa populacja	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-3. Do badania włączano chorych z R/R DLBCL lub R/R MCL. Chorzy stosowali LON + ibrutinib. Chorzy mogli stosować uprzednio tylko 1 linię leczenia systemowego. Wnioskowana populacja obejmuje chorych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego. Ponadto chorzy stosowali LON + rytuksymab.	Depaus J., Wagner-Johnston N., Zinzani P.L., i in., Clinical activity of loncastuximab tesirine plus ibrutinib in Non-Hodgkin lymphoma: Updated lotis 3 phase 1 results, Hematological Oncology (2021) 39:SUPPL 2 (325-327)
ab. Hamadani 2022	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-2. Celem było testowanie różnych funkcji dopasowania do danych dotyczących przeżycia.	Hamadani M., Graham C.N., Liao L., i in., long-term survival projections of loncastuximab tesirine-treated patients in relapsed or refractory (r/r) diffuse large b-cell lymphoma (dlbcl), HemaSphere 2022; 6 Supplement 3 (3669-3670)
ab. Janakiram 2021	Niewłaściwa populacja	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-3. Do badania włączano chorych z R/R DLBCL lub R/R MCL. Chorzy stosowali LON + ibrutinib. Chorzy mogli stosować uprzednio tylko 1 linię leczenia systemowego. Wnioskowana populacja obejmuje chorych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego. Ponadto chorzy stosowali LON + rytuksymab.	Janakiram M., Depaus J., Wagner-Johnston N., i in., ABCL-339: Clinical Activity of Loncastuximab Tesirine (Lonca) Plus Ibrutinib in Non-Hodgkin Lymphoma: Updated LOTIS-3 Phase 1 Results, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia (2021) 21 Supplement 1 (S392)
ab. Kahl 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania LOTIS-2. W źródle nie przedstawiono dodatkowych danych względem wyłączonych publikacji pełnotekstowych do badania LOTIS-2.	Kahl B.S., Hamadani M., Caimi P.F., i in., ABCL-022: LOTIS-2 Follow-Up Analysis: Updated Results from a Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine (Lonca) in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia (2021) 21 Supplement 1 (S377-S378)
ab. Kingsley 2022	Niewłaściwa populacja	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-5. Do badania włączano chorych z R/R DLBCL po ≥ 1 linii leczenia systemowego. Wnioskowana populacja obejmuje chorych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego. Ponadto chorzy stosowali LON + rytuksymab.	Kingsley E., Grosicki S., Kwiatek M., i in., ABCL-320 Initial Safety Run-In Results of the Phase 3 LOTIS-5 Trial: novel Combination of Loncastuximab Tesirine With Rituximab (Lonca-R) Versus Immunochemotherapy in Patients With R/R DLBCL, Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2022; 22(Suppl 2):S372
ab. Spira 2020	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania LOTIS-2, w którym przedstawiono wyniki jakości życia mierzonej wg FACT-Lym i EQ-5D-5L dla DCO: 6 kwiecień 2020. Abstrakt nie zawiera	Spira A.I., Chen L., Zhou X., i in., Symptoms, Health-Related Quality of Life, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		danych dla dłuższych dat odcięcia niż w publikacji pełnotekstowej dla badania <i>LOTIS-2</i> .	Lymphoma, Blood (2020) 136 Supplement 1 (3-4)
ab. Spira 2022	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania <i>LOTIS-2</i> , w którym przedstawiono wyniki HRQOL w podgrupach z obecnością lub brakiem toksyczności skórnej. W źródle nie przedstawiono informacji dotyczących daty odcięcia danych. Dodatkowo abstrakt nie zawiera dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Spira A., Zhou X., Liao L., i in., ABCL-316 Health-Related Quality of Life and Tolerability in Patients With/Without Skin Toxicity During Loncastuximab Tesirine Treatment in a Phase 2 Clinical Trial (<i>LOTIS-2</i>), Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2022; 22:S371-S372
ab. Spira 2022a	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania <i>LOTIS-2</i> , w którym przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych wysokiego ryzyka nie będących przedmiotem zainteresowania. W źródle nie przedstawiono informacji dotyczących daty odcięcia danych.	Spira A., Liao L., Zhou X., i in., Health-related quality of life and tolerability of loncastuximab tesirine in high-risk patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma treated in a phase 2 clinical trial (<i>LOTIS-2</i>), HemaSphere 2022; 6 Supplement 3 (3011-3013)
ab. Zinzani 2021	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania <i>LOTIS-2</i> , który zawiera dane dla DCO: 26.10.2020. Do raportu włączono publikację pełnotekstową dla dłuższej daty odcięcia (DCO: 15.09.2022).	Zinzani P.L., Caimi P.F., Carlo-Stella C., i in., Lotis 2 follow-up analysis: Updated results from a phase 2 study of loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, Hematological Oncology (2021) 39:SUPPL 2 (252-254)
ADCT-402 (Hamadani 2021)	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>ADCT-402</i> fazy I dla LON. Do badania włączano chorych po niepowodzeniu ≥ 1 linii leczenia z R/R DLBCL. Wnioskowana populacja obejmuje chorych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego.	Hamadani M., Radford J., Carlo-Stella C., i in., Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2021 May 13;137(19):2634-264
ADCT-402 (Kahl 2019)	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>ADCT-402</i> fazy I dla LON. Do badania włączano chorych po niepowodzeniu ≥ 1 linii leczenia z R/R DLBCL. Wnioskowana populacja obejmuje chorych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego.	Kahl B.S., Hamadani M., Radford J., i in., A Phase I Study of ADCT-402 (Loncastuximab Tesirine), a Novel Pyrrolbenzodiazepine-Based Antibody-Drug Conjugate, in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Clin Cancer Res. 2019 Dec 1;25(23):6986-6994
Alderuccio 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Alderuccio JP, Sharman JP. ABCs of ADCs in management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Rev. 2022 Nov;56:100967
Hamadani 2022	Niewłaściwa metodyka	Analiza MAIC dotycząca porównania LON vs CIT/CT, w której wykorzystano dane dla daty odcięcia danych DCO: październik 2020. W analizie	Hamadani M., Chen L., Song Y., i in., Matching-adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Loncastuximab Tesirine Versus Treatment in the

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawiono zaktualizowane wyniki MAIC, w których uwzględniono dane dla LON w znacznie dłuższym okresie obserwacji, tj. dla DCO:15.09.2022. Zgodnie z zasadami ekstrakcji w analizie przedstawiono dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.	Chemoimmunotherapy Era for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Aug;22(8):e738-e744
Hamadani 2023	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania LOTIS-2.	Hamadani M., Spira A.I., Zhou X., i in.. Clinical Outcomes of Older and Younger Patients Treated with Loncastuximab Tesirine in the LOTIS-2 Clinical Trial. Blood Adv. 2023
Hess 2022	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja dotyczy budowania modelu farmakokinetycznego i zależności ekspozycja na leczenie-odpowieź u chorych z DLBCL.	Hess B., Townsend W., Ai W., i in., Efficacy and Safety Exposure-Response Analysis of Loncastuximab Tesirine in Patients with B cell non-Hodgkin Lymphoma. AAPS J. 2021 Dec 10;24(1):11
Ho 2023	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja do publikacji LOTIS-2 (Caimi 2023), w której nie wskazano dodatkowych wyników względem publikacji LOTIS-2 (Caimi 2023).	Ho C., Smith S.D., More than a Lonca-shot: beating the odds in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica. 2023

15.2.2. SLR dla Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT

Tabela 76.

Powody wykluczenia badań dla komparatorów (Pola-BR, Tafa-Len i CIT/CT) włączonych do analizy MAIC na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
[Redacted content]			

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
[Redacted content]			

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja

15.2.3. SLR dla CAR-T

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bachy 2022</i>	Niewłaściwa metodyka.	Analiza wtórna przedstawiająca porównanie oparte o dopasowanie metodą <i>Propensity Score Matching</i> .	Bachy E., Le Gouill S., Di Blasi R. i in., A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. <i>Nat Med.</i> 2022;28(10):2145-2154.
<i>Bastos-Oreiro 2023</i>	Niewłaściwa populacja.	W publikacji nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po ≥ 2 liniach terapii systemowej.	Bastos-Oreiro M., Gutierrez A., Iacoboni G., i in., Impact of SCHOLAR-1 Criteria on Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Efficacy in Aggressive B Lymphoma: A Real-World GELTAMO/GETH Study. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2023 Dec;29(12):747.e1-747.e10
<i>Benoit 2023</i>	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu do każdej z grup badanych włączono po mniej niż 20 chorych. Wyniki badania zestawiono z wynikami z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przez	Benoit A., Boies MH., Déry N., CAR T-Cells for the Treatment of Refractory or Relapsed Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center Retrospective Canadian Study. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2023;23(3):203-210.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		autorów przeglądu systematycznego.	
<i>Beyar Katz 2023</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Beyar Katz O., Perry C., Grisariu-Greenzaid S., Response rates of extra-nodal diffuse large B cell lymphoma to anti-CD19-CAR T cells: A real world retrospective multicenter study. Eur J Haematol. 2023;111(1):63-71
<i>Bhaskar 2023</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel	Bhaskar ST., Patel VG., Porter DL., Chimeric antigen receptor T-cell therapy yields similar outcomes in patients with and without cytokine release syndrome. Blood Adv. 2023 12;7(17):4765-4772.
<i>Casadei 2021</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Casadei B., Argnani L., Guadagnuolo S., i in. Real World Evidence of CAR T-Cell Therapies for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Monocentric Experience. Cancers (Basel). 2021 ;13(19):4789
<i>Ghafouri 2021</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Ghafouri S., Fenerty K., Schiller G., i in. Real-World Experience of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas: A Single-Institution Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Dec;(12):861-872.
<i>Goto 2023</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji azjatyckiej (Japończycy). Z analizy wykluczono badania, w których nie uczestniczyli chorzy rasy białej. Dostępne dane wskazują, że różne cechy socjodemograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu nowotworu w różnych grupach rasowych. Populacja włączona do badania nie jest zatem reprezentatywna dla populacji polskiej.	Goto H., Kitawaki T., Fujii N., Safety and efficacy of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: the first real-world evidence in Japan. Int J Clin Oncol. 2023 (6):816-826.
<i>Guarini 2023</i>	Niewłaściwa metodyka.	Do badania włączono mniej niż 20 chorych na DLBCL.	Guarini A., Radice G., Peragine N., i in., Foà R. Long-Term Host Immune Modulation Following Tisagenlecleucel Administration in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma and B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancers (Basel). 2023;15(9):2411.
<i>Hamadani 2022</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji nie wskazano, na której linii stosowano CAR-T oraz ile terapii otrzymali	Hamadani M., Gopal A.K., Pasquini M., Allogeneic transplant and CAR-T therapy after autologous transplant

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uprzednio chorzy włączeni do badania.	failure in DLBCL: a noncomparative cohort analysis. Blood Adv. 2022;6(2):486-494.
<i>Hoogland 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	W publikacji nie przedstawiono punktów końcowych analizowanych w ramach zestawienia.	Hoogland A.I., Jayani R.V., Collier A., Acute patient-reported outcomes in B-cell malignancies treated with axicabtagene ciloleucel. Cancer Med. 2021;10(6):1936-1943.
<i>Jacobson 2020</i>	Niewłaściwa populacja.	Nie wskazano jaki odsetek stanowili chorzy po 1 linii terapii	Jacobson C.A., Hunter B.D., Redd R., i in. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3095-3106.
<i>JULIET (Jaeger 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka.	Komentarz.	Jaeger U., Tam C.S., Borchmann P., i in., Long-term safety for patients with tisagenlecleucel-treated relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2022 Aug;6(16):4816-4820.
<i>JULIET (Maziarski 2020)</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	W publikacji nie przedstawiono punktów końcowych analizowanych w ramach zestawienia.	Maziarski R.T., Waller E.K., Jaeger U., i in. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2020 ;4(4):629-637. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001026.
<i>Kato 2022</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji azjatyckiej (Japończycy). Z analizy wykluczono badania, w których nie uczestniczyli chorzy rasy białej. Dostępne dane wskazują że różne cechy socjodemograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu nowotworu w różnych grupach rasowych. Populacja włączona do badania nie jest zatem reprezentatywna dla populacji polskiej.	Kato K., Makita S., Goto H., i in. Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Int J Clin Oncol. 2022;27(1):213-223.
<i>Lamure 2021</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Lamure S., Van Laethem F., De Verbizier D., i in. Clinical and Product Features Associated with Outcome of DLBCL Patients to CD19-Targeted CAR T-Cell Therapy. Cancers (Basel). 2021;13(17):4279.
<i>Lemoine 2023</i>	Niewłaściwa populacja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla różnych typów chłoniaków. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy z DLBCL i HGBCL.	Lemoine J., Bachy E., Cartron G. i in., Non-Relapse Mortality after CAR T-Cell therapy for Large B-Cell Lymphoma: A LYSA Study from the DESCAR-T Registry. Blood Adv. 2023 :bloodadvances.2023010624

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Li 2019</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji nie wskazano jakie trepie CAR-T zastosowano w badaniu.	Li C., Zhang Y., Zhang C., Comparison of CART19 and autologous stem-cell transplantation for refractory/relapsed non-Hodgkin's lymphoma. JCI Insight. 2019 ;5(17):e130195.
<i>LYSA (Lemoine 2023)</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Lemoine J., Bachy E., Cartron G., i in. Nonrelapse mortality after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: a LYSA study from the DESCAR-T registry. Blood Adv. 2023 Nov 14;7(21):6589-6598
<i>Neelapu 2017</i>	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do włączonego badania ZUMA-1. Wyniki dla badania ZUMA-1 przedstawiono w oparciu o dane dla najdłuższego okresu obserwacji z publikacji Neelapu 2023. Nie przedstawiano wyników dla krótszych okresów obserwacji.	Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., i in. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(26):2531-2544.
<i>Nydegger 2021</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Nydegger A., Novak U., Kronig M.N., Transformed Lymphoma Is Associated with a Favorable Response to CAR-T-Cell Treatment in DLBCL Patients. Cancers (Basel). 2021 ;13(23):6073.
<i>Oreiro 2023</i>	Niewłaściwa populacja.	W publikacji nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po ≥2 liniach terapii systemowej.	Bastos Oreiro M., Gutierrez A., Iacoboni G., i in., Impact of SCHOLAR-1 Criteria on Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Efficacy in Aggressive B Lymphoma: A Real-World GELTAMO/GETH Study. Transplant Cell Ther. 2023 ;S2666-6367(23)01508-7.
<i>Park 2023</i>	Niewłaściwa metodyka.	Analiza wtórna z dopasowaniem danych z włączonego badania JULIET.	Park S., Kim J.H., Kim S., i in., Comparison of tisagenlecleucel with conventional treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphomas: a retrospective external comparator study. Blood Cancer J. 2023 ;13(1):123.
<i>Penack 2023</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Penack O., Peczynski C., Koenecke C., i in., Organ complications after CD19 CAR T-cell therapy for large B cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT transplant complications and lymphoma working party. Front Immunol. 2023 Sep 27;14:1252811.
<i>Ram 2022</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Ram R., Grisariu S., Shargian-Alon L., i in. Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years compared to younger patients - a matched control multicenter cohort

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			study. Haematologica. 2022 ;107(5):1111-1118.
<i>SCHOLAR-1, ZUMA-1 (Neelapu 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka.	Analiza wtórna przedstawiająca porównanie oparte o dopasowanie metodą <i>Propensity Score Matching</i> .	Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., i in. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2021;5(20):4149-4155
<i>Schuster 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do włączonego badania <i>JULIET</i> . Wyniki dla badania <i>JULIET</i> przedstawiono w oparciu o dane dla najdłuższego okresu obserwacji z publikacji <i>Schuster 2021</i> . Nie przedstawiano wyników dla krótszych okresów obserwacji.	Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S., i in.; <i>JULIET</i> Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019 ;380(1):45-56.
<i>Shouval 2022</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Shouval R., Alarcon Tomas A., Fein J.A., i in. Impact of TP53 Genomic Alterations in Large B-Cell Lymphoma Treated With CD19-Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. J Clin Oncol. 2022;40(4):369-381.
<i>Terao 2023</i>	Niewłaściwa populacja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla różnych typów chłoniaków. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy z DLBCL.	Terao T., Kitamura W., Fujii N., Negative Prognostic Impact of High-Dose or Long-Term Corticosteroid Use in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma Who Received Tisagenlecleucel. Transplant Cell Ther. 2023;29(9):573.e1-573.e8.
<i>Trando 2023</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Trando A., Ter-Zakarian A., Yeung P., i in. Outcomes of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy in Patients with Large B-Cell Lymphoma (LBCL): A Single-Institution Experience. Cancers (Basel). 2023 Sep 21;15(18):4671
<i>Wang 2021</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Wang X.S., Srour S.A., Whisenant M., i in. Patient-Reported Symptom and Functioning Status during the First 12 Months after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematologic Malignancies. Transplant Cell Ther. 2021;27(11):930.e1-930.e10.
<i>Wood 2022</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T. Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	Wood A.C., Perez A.P., Arciola B., i in. Outcomes of CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Patients with Reduced Renal Function Including Dialysis. Transplant Cell Ther. 2022;28(12):829.e1-829.e8.
<i>Wudhikarn 2023</i>	Niewłaściwa interwencja.	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla terapii CAR-T.	Wudhikarn K., Tomas AA., Flynn JR., i in., Low toxicity and excellent outcomes in patients with DLBCL without residual lymphoma at the time

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		Nie przedstawiono wyników osobno dla Axi-cel i Tisa-cel.	of CD19 CAR T-cell therapy. Blood Adv. 2023 Jul 11;7(13):3192-3198.
ZUMA-1 (Kato 2023)	Niewłaściwa populacja.	W badaniu przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji azjatyckiej (Japończycy). Z analizy wykluczono badania, w których nie uczestniczyli chorzy rasy białej. Dostępne dane wskazują że różne cechy socjodemograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu nowotworu w różnych grupach rasowych. Populacja włączona do badania nie jest zatem reprezentatywna dla populacji polskiej.	Kato K., Makita S., Goto H., i in., Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Int J Clin Oncol. 2022; 27(1):213-223.
ZUMA-1 (Locke 2019)	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do włączonego badania ZUMA-1. Wyniki dla badania ZUMA-1 przedstawiono w oparciu o dane dla najdłuższego okresu obserwacji z publikacji Neelapu 2023. Nie przedstawiano wyników dla krótszych okresów obserwacji.	Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., i in. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.

15.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Ahmed 2022	Ahmed N., Kumar A., Kharfan-Dabaja MA., <i>ASTCT Committee on Practice Guidelines Survey on Evaluation & Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma after Failure of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy (CAR-T) Therapy</i> . Transplant Cell Ther.;28(9):523-529, 2022
Alaggio 2022	Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. i in. <i>The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms</i> . Leukemia.;36(7):1720-1748, 2022
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod</i> , 2019
AOTMiT Minjuvi	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka niezziarnicznego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)
APD Zynlonta®	Analiza problemu decyzyjnego, Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
Ayers 2020	Ayers E.C., Margolis D., Landsburg D.J. <i>Real World Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies</i> , Clin Lymphoma Myeloma Leuk;20:661-667, 2020
Byrne 2019	Byrne M., Oluwole O.O., Savani B. i in. <i>Understanding and Managing Large B Cell Lymphoma Relapses after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy</i> , Biol Blood Marrow Transplant.;25(11):e344-e351, 2019

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
Crump 2017	Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. I in. <i>Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study</i> , <i>Blood</i> ;130:1800-8, 2017
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EPAR 2023	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Zynlonta International non-proprietary name: loncastuximab tesirine,. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 31.10.2023 r.)
Epperla 2019	Epperla N., Badar T., Szabo A. I in. <i>Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation</i> , <i>Blood Adv</i> ;3:1661-9, 2019
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, https://www.fda.gov/media/71195/download , (data dostępu: 31.10.2023 r.)
Forero-Forero 2021	Forero-Forero J.V., Lengerke-Diaz P.A., Moreno-Cortes E. i in., <i>Predictors and Management of Relapse to Axicabtagene Ciloleucef in Patients with Aggressive B-cell Lymphoma</i> , <i>Hematol Oncol Stem Cell Ther.</i> ;16(2):133-143, 2021
Goparaju 2021	Goparaju K., Caimi P.F. <i>Loncastuximab tesirine for treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma</i> . <i>Expert Opin Biol Ther.</i> ;21(11):1373-1381, 2021
Guyot 2012	Guyot P., Ades A.E., Ouwens M.J.N.M., Welton N.J., <i>Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves</i> . <i>BMC Medical Research Methodology.</i> ;12(1):9, 2012
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 31.10.2023 r.)
Ip 2022	Ip A., Mutebi A., Wang T., I in. <i>Real-World Outcomes in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care: A COTA Database Analysis</i> . Presented at ASH. 2978, 2022
Jalbert 2022	Jalbert J.J., Wu N., Chen C.I. i in., <i>Real-World Treatment Patterns After CD19-Directed CAR T Cell Therapy Among Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma</i> . <i>Adv Ther</i> ;39:2630-2640, 2022
Kanas 2022	Kanas G., Ge W., Quek R.G.W. i in., <i>Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025</i> . <i>Leuk Lymphoma</i> ;63:54-63, 2022
Kierasieńska 2021	Kierasieńska A., Ciunowicz D., Węgierska M., i in., <i>Terapia CAR-T w onkologii i w innych dziedzinach medycyny</i> , <i>Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology</i> , 8, 2: 77–91, 2021
Klink 2020	Klink A.J., Nabhan C., Hyung Lee C, i in. <i>Management and outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated in the United States</i> . <i>J Clin Pathways</i> . 6: p. 44-53, 2020
Lee 2023	Lee S., Seeger J.D., <i>Racial disparities in DLBCL: Analysis of SEER data from 2010-2019</i> , <i>American Society of Clinical Oncology</i> , 2023
Ma 2021	Ma Q., Bailey A., Milloy N. i in., <i>Real-World Health-Related Quality of Life in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparisons with Reference Populations and By Line of Therapy</i> . <i>Blood</i> ;138:4111, 2021

Odwołanie	Opis bibliograficzny
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas, Version 6.2023 – October 10, 2023, https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480 (data dostępu: 16.10.2023 r.)
NFZ CAR-T 2023	Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz, Monitorowania Jakości i Optymalizacji Świadczeń, <i>NFZ o zdrowiu – Monitorowanie zaawansowanych kosztochłonnnych terapii nowotworów krwi na podstawie danych NFZ: tisagenlecleucel i aksykabtagen cyloleucel</i> , Warszawa 2023
NICE 2022	NICE, Single Technology Appraisal Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID3795] Committee Papers, https://www.nice.org.uk/guidance/ta883/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11438562061 (data dostępu: 16.10.2023 r.)
NICE 2013	Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. 2011
Pazdur 2007	Pazdur R., <i>Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials</i> , The Oncologist;13(suppl 2):19–21, 2007
Phillippo 2016	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., <i>NICE DSU TSD 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submissions To NICE</i> . Available at: https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/population-adjusted (last accessed 3rd February 2023), 2016
Phillippo 2018	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., <i>Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal</i> . <i>Med Decis Making.</i> ;38(2):200–11, 2018
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in., <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . <i>Ann Intern Med.</i> ; 151: 264–269, 2009
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Said 2013	Said J.W. <i>Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need?</i> <i>Mod Pathol.</i> ;26 Suppl 1(0 1):S42-56, 2013
Sargent 2017	Sargent D.J., Shi Q., Flowers C.R., i in., <i>The Search for Surrogate Endpoints in Trials in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Surrogate Endpoints for Aggressive Lymphoma Project</i> , <i>The Oncologist</i> ;22:1415–1418, 2017
Sarkozy 2019	Sarkozy C., Sehn L.H. <i>New drugs for the management of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . <i>Ann Lymphoma</i> ;3:10, 2019
Sehn 2021	Sehn L.H., Salles G., <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> . <i>N Engl J Med</i> ;384:842-858, 2021
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , <i>BMJ</i> ;358:j4008, 2017
Skala NICE	Quality assessment for Case series, <i>Formularz NICE</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 08.11.2023 r.)
Standfield 2012	Standfield L., Weston A., <i>Are minimal clinically important difference measures (MCIDs) relevant for survival outcomes? Introducing the MCID-CAC</i> , <i>VALUE IN HEALTH</i> 15 (2012) A602–A681

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Tierney 2007	Tierney J.F., Stewart L.A., Ghersi D., i in. <i>Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis</i> . <i>Trials</i> . Jun 7;8:16, 2007
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., <i>Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B</i> , <i>Hematologia</i> , 8(2), 113-131, 2017
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 08.11.2023 r.)
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., <i>Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce</i> , HTA Consulting 2014
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Yang 2021	Yang X., Laliberté F., Germain G. i in., <i>Real-World Characteristics, Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Costs of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the U.S.</i> <i>Oncologist</i> .;26(5):e817-e826, 2021