



IGNORANTIA NOCET

Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

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:
Swixx Biopharma Sp.z o.o.

Warszawa, 28.03.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@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

28 marca 2025 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania

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 Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	15
1. Cel analizy.....	24
2. Metodyka.....	25
3. Przegląd systematyczny dla interwencji.....	27
3.1. Źródła danych	27
3.2. Selekcja odnalezionych badań	28
3.3. Ocena jakości badań.....	28
3.4. Strategia wyszukiwania	28
3.4.1. SLR dla Tafa-Len	28
3.4.2. SLRs dla komparatorów	30
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	35
3.5.1. SLR dla Tafa-Len.....	35
3.5.2. SLRs dla komparatorów	38
3.6. Wyniki przeglądów systematycznych	45
3.6.1. SLR dla Tafa-Len.....	45
3.6.2. SLRs dla komparatorów	49
3.7. Charakterystyka badań włączonych do analizy	66
3.7.1. Opracowania wtórne	66
3.7.2. Badania pierwotne dla Tafa-Len.....	66

3.7.3. Badania pierwotne dla Pola-BR i CIT/CT.....	76
3.7.4. Badania pierwotne dla CAR-T	77
3.7.5. Badania pierwotne dla epkorytamabu	79
3.7.6. Badania pierwotne dla glofitamabu.....	93
3.7.7. Badania pierwotne dla lonkastuksymabu tezyryny	94
3.8. Ekstrakcja danych	97
3.8.1. L-MIND	97
3.8.2. RE-MIND2.....	98
3.8.3. Analiza MAIC	99
4. Analiza statystyczna i interpretacja wyników.....	101
4.1. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych dla Tafa-Len.....	101
4.1.1. Badanie L-MIND.....	101
4.1.2. Badanie RE-MIND2.....	101
4.2. Analiza MAIC	103
4.2.1. Metodyka porównania MAIC dla Pola-BR i CIT/CT	104
4.2.2. Metodyka porównania MAIC dla CAR-T	109
4.2.3. Metodyka porównania MAIC dla GLOF	114
4.2.4. Metodyka porównania analizy MAIC 2024.....	116
5. Ocena skuteczności tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem – badanie L-MIND	128
5.1. Odpowiedź na leczenie	129

5.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	129
5.1.2. Czas trwania odpowiedzi.....	131
5.1.3. Czas do wystąpienia odpowiedzi.....	133
5.1.4. Estymowany odsetek chorych z odpowiedzią.....	134
5.2. Przeżycie całkowite.....	135
5.2.1. Czas przeżycia całkowitego	135
5.2.2. Estymowany odsetek chorych z przeżyciem całkowitym	138
5.3. Przeżycie wolne od progresji.....	139
5.3.1. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu.....	139
5.3.2. Czas przeżycia wolnego od progresji	139
5.3.3. Estymowany odsetek chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby	141
6. Porównanie skuteczności Tafa-Len z Pola-BR, CIT/CT oraz CAR-T na podstawie badania <i>RE-MIND2</i>.....	142
7. Porównanie skuteczności Tafa-Len z Pola-BR, CIT/CT, CAR-T oraz GLOF na podstawie analiz MAIC	148
8. Porównanie skuteczności Tafa-Len z R-GemOx, CAR-T, GLOF oraz LON na podstawie zaktualizowanej analizy <i>MAIC 2024</i>.....	155
9. Ocena bezpieczeństwa tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem – badanie <i>L-MIND</i>.....	160
9.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	160
9.2. Ciężkie TEAE.....	162
9.3. TEAE	162

9.4. AESI.....	165
10. Porównanie bezpieczeństwa Tafa-Len z CIT/CT na podstawie badania <i>RE-MIND2</i>	166
11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka	167
11.1. Zestawienie AE o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla Tafa-Len oraz poszczególnych komparatorów	167
11.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	168
11.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	168
11.2.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA	175
11.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	175
11.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	176
12. Ograniczenia.....	178
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	184
13.1. Skuteczność Tafa-Len.....	184
13.2. Bezpieczeństwo Tafa-Len	186
13.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	186
13.4. Porównanie z komparatorami.....	188
13.5. Wnioski	193
14. Dyskusja	194
15. Załączniki	203
15.1. Wyniki <i>L-MIND</i> – dodatkowe dane dotyczące skuteczności	203

15.1.1. Analiza skuteczności dla podgrup, dla pierwszorzędnego punktu końcowego ORR z badania <i>L-MIND</i> (DCO: 30.11.2018)	203
15.1.2. Analiza skuteczności dla podgrup, dla czasu trwania odpowiedzi DOR z badania <i>L-MIND</i> (DCO: 30.11.2018).....	204
15.1.3. Analiza skuteczności dla podgrup, dla czasu trwania odpowiedzi DOR z badania <i>L-MIND</i> (DCO: 30.10.2020).....	205
15.1.4. Analiza skuteczności dla podgrup, dla przeżycia wolnego od progresji PFS z badania <i>L-MIND</i> (DCO: 30.10.2020).....	206
15.1.5. Analiza skuteczności dla podgrup, dla przeżycia całkowitego OS z badania <i>L-MIND</i> (DCO: 30.10.2020)	207
15.1.6. Analiza skuteczności dla podgrup, dla PFS, OS i DOR z badania <i>L-MIND</i> (DCO: 14.11.2022)	208
15.2. Wyniki <i>RE-MIND2</i> – dodatkowe dane dotyczące skuteczności	209
15.2.1. Tafa-Len vs R-GemOx	209
15.2.2. Tafa-Len vs R-GemOx	211
15.2.3. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.....	212
15.2.4. Krzywe Kaplana-Meiera dla DOR.....	213
15.3. Strategia wyszukiwania	214
15.3.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla Tafa-Len.....	214
15.3.2. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx – data wyszukiwania 3-7 luty 2021 r.	215
15.3.3. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx – aktualizacja (19.03.2025 r.).....	229

15.3.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla epkorytamabu	236
15.3.7. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla glofitamabu.....	237
15.3.8. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla lonkastuksymabu tezyryny	238
15.3.9. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych dla Tafa-Len.....	238
15.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	240
15.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	242
15.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	243
15.6.1. Badanie <i>L-MIND</i>	243
15.6.2. Badanie <i>RE-MIND2</i>	250
15.6.3. Badanie <i>EPCORE NHL-1</i>	256
15.6.4. Badania pierwotne włączone do analiz MAIC.....	261
15.7. Zestawienie wyników z badania <i>L-MIND</i> z publikacji <i>Duell 2021</i> oraz <i>Duell 2024</i>	272
15.8. Porównanie homogeniczności badań <i>Abramson 2024</i> oraz <i>Mounier 2013</i>	273
15.9. Skale oceny jakości badań	274
15.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	279
15.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	280
16. Spis tabel	282
17. Spis rysunków	288

18. Bibliografia.....	293
18.1. Publikacje włączone do analizy	293
18.1.1. Przegląd systematyczny dla interwencji badanej.....	293
18.1.2. Przegląd systematyczny dla Pola-BR oraz CIT/CT.....	294
18.1.3. Przegląd systematyczny dla CAR-T	295
18.1.4. Przegląd systematyczny dla EPCO	295
18.1.5. Przegląd systematyczny dla GLOF	295
18.1.6. Przegląd systematyczny dla LON.....	296
18.2. Publikacje wykluczone z analizy.....	296
18.2.1. Przegląd systematyczny dla interwencji badanej.....	296
18.2.2. Przegląd systematyczny dla Pola-BR, R-GemOx – aktualizacja (19.03.2025 r.).....	298
18.2.4. Przegląd systematyczny dla EPCO	299
18.2.5. Przegląd systematyczny dla GLOF	300
18.2.6. Przegląd systematyczny dla LON.....	301
18.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	302

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
2L+	druga i kolejne linie leczenia
3L	trzecia linia
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABC	ang. <i>activated B-cell type</i> – podtyp chłoniaka wywodzący się z aktywowanych komórek B
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
AIAT	aminotransferaza alaninowa
Allo-HSCT	ang. <i>allogeneic stem cell transplant</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
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
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AST	aminotransferaza asparaginianowa
Auto-HSCT/ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
Axi-cel	akxykabtagen cyloleucel
b/d	brak danych
B-NHL	ang. <i>B cell non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze, chłoniaki nie-Hodgkina z komórek B
BR	bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
CIT	chemioimmunoterapia
CrCl	ang. <i>creatinine clearance</i> – klirens kreatyniny

Skrót	Rozwinięcie
CRD	ang. <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> – ośrodek badań nad usługami zdrowotnymi z siedzibą na Uniwersytecie York w Anglii
CRR	ang. <i>complete response rate</i> – wskaźnik odpowiedzi całkowitej
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CT	chemioterapia
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
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
EBMT	ang. <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> – Europejskie Towarzystwo Transplantacji Krwi i Szpiku
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
EHA	ang. <i>European Hematology Association</i> – Europejskie Stowarzyszenie Hematologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPCO	epkorytamab
ePS	ang. <i>estimated propensity score</i> – szacowany wynik skłonności
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełna analizowana populacja
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDG	ang. <i>fluorodeoxyglucose</i> – fluorodeoksyglukoza
FL3B	ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i> – chłoniak grudek w stopniu zaawansowanym 3B
GCB	ang. <i>germinal centre B-cell</i> – chłoniak zarodkowy z dużych komórek B
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factors</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN	górną granicę normy
GKS	glikokortykosteroidy
GLOF	glofitamab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu C
HGBCL	ang. <i>high-grade B cell lymphoma</i> – chłoniak z limfocytów B o wysokim stopniu złośliwości
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności

Skrót	Rozwinięcie
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HSCT	ang. <i>haematopoietic stem-cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> - dożylnie
ICER	ang. <i>Institute for Clinical and Economic Review</i> – Instytut Analiz Klinicznych i Ekonomicznych
ICML	ang. <i>International Conference on Malignant Lymphoma</i> – międzynarodowa konferencja na temat chłoniaków złośliwych
ICR	ang. <i>independent central review</i> – centralna niezależna komisja
iNHL	ang. <i>indolent non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze, chłoniaki nie-Hodgkina o powolnym przebiegu
IPD	ang. <i>individual participant data</i> – indywidualne dane chorego
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – międzynarodowy wskaźnik prognostyczny
IPTW	ang. <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i> – ważenie odwrotne prawdopodobieństwa otrzymania leczenia
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres międzykwartylowy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
IS	istotność statystyczna
ISPOR	ang. <i>Value in Health/International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Wyników Badań i Farmakoekonomiki
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWG	ang. <i>International Working Group</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza
JSH	ang. <i>Japanese Society of Hematology</i> – Japońskie Stowarzyszenie Hematologiczne
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LBCL	ang. <i>large B cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
Len	lenalidomid
LON	lonkastuksymab tezyryny
mAb	ang. <i>monoclonal antibody</i> – przeciwciała monoklonalne
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie z korektą dopasowania
MAS	ang. <i>matched analysis set</i> – dopasowana analizowana populacja
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
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	ang. <i>Marginal Zone Lymphoma</i> – chłoniak strefy brzeżnej
N	liczba chorych w grupie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze, chłoniaki nie-Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – bliżej nieokreślony
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
OBI	obinutuzumab
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – ogólny wskaźnik odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	ang. <i>progression of disease</i> – progresja choroby
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PET FDG	ang. <i>positron emission tomography fluorodeoxyglucose</i> – pozytonowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy.
PET-MRI	ang. <i>positron emission tomography magnetic resonance imaging</i> – pozytonowa tomografia emisyjna z rezonansem magnetycznym
PET-TK	ang. <i>positron emission tomography computed tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PH	ang. <i>proportional hazard</i> – proporcjonalne ryzyko
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	punkt końcowy
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
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRR	ang. <i>partial response</i> – wskaźnik odpowiedzi częściowej
PSM	ang. <i>propensity score matching</i> – dopasowanie na podstawie wyniku skłonności
R/R	ang. <i>relapsed/refractory</i> – nawrotowy/oporny
R2	rytuksymab + lenalidomid
R-CHOP	schemat chemioterapii składający się z rytuksymabu, cyklofosfamid, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
R-GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatynę i gemcyabinę w skojarzeniu z rytuksymabem
RNA	kwasy rybonukleinowe
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SDv	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny literatury
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SOHO	ang. <i>Society of Hematologic Oncology</i> – Towarzystwo Hematologii Onkologicznej
Tafa	Tafasytamab
Tafa-Len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
tFL	ang. <i>transformed Follicular Lymphoma</i> – transformowany chłoniak grudkowy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
Tisa-cel	Tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTR	ang. <i>time to response</i> – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie
URPLWMPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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 Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. 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 tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Minjuvi®*, stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie (R/R) postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).

Populacja docelowa obejmuje chorych w 2. lub kolejnych liniach leczenia (2L+) DLBCL.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu Lekowego B.12.FM.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

INTERWENCJA

Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Następnie po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty T $\gamma\delta$ i fagocyty oraz bezpośrednią indukcję śmierci komórki, czyli apoptozę. Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.

Zgodnie z informacją w *ChPL Minjuvi®* zalecaną dawkę jest 12mg/kg mc. Podawane w infuzji dożylniej wg poniższego schematu, gdzie każdy cykl trwa 28 dni:

- cykl 1.: infuzja w dn. 1., 4., 8., 15. i 22. cyklu;
- cykl 2. i 3.: infuzja w dn. 1., 8., 15. i 22. cyklu;
- od cyklu 4. do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dn. 1. i 15. każdego cyklu.

Lenalidomid w kapsułkach jest przyjmowany przez chorych samodzielnie w zalecanej dawce początkowej 25mg od 1. do 21. dnia każdego cyklu. Produkt leczniczy Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem jest podawany przez maksymalnie 12 cykli.

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:

- terapie celowane:
 - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR);
 - epkorytamab w monoterapii (EPCO);
 - glofitamab w monoterapii (GLOF);
 - lonkastuksymab tezyryny (LON).
- terapie CAR-T:
 - aksykabtagen cyloleucel (Axi-cel);
 - tisagenlecleucel (Tisa-cel);
- chemioimmunoterapia/chemioterapia (CIT/CT):
 - oksaliplatyna, gemcytabina + rytuksymab (R-GemOx).

PUNKTY KOŃCOWE

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

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie (ORR, CRR, PRR);
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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 10 chorych w grupie;
- publikacje pełnotekstowe;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Przegląd systematyczny dla tafasytamabu

W ramach przeglądu systematycznego dla Tafa-Len do zidentyfikowano następujące badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji:

- jednoramienne badanie *L-MIND* – publikacje: *Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024*;
- badania wtórne *Kim 2023*;
- analizy porównawcze Tafa-Len vs komparatory: 1 badanie obserwacyjne *RE-MIND2* (2 publikacje: *Nowakowski 2022, Nowakowski 2023*); 1 analiza MAIC (1 publikacja: *Cordoba 2022*).

Dodatkowo do analizy włączono 6 dokumentów oceniających bezpieczeństwo i ocenę stosunku korzyści do ryzyka (*ChPL Minjuvi®, FDA 2024, ADRReports 2025, WHO UMC 2025, EMA EPAR 2021, EMA RMP 2021*), dane poufne otrzymane od Wnioskodawcy [REDACTED]

[redacted] oraz dane z innych źródeł (AWA Columvi 2024, AKL Columvi 2024).

W wyniku przeglądu dla interwencji nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Przegląd systematyczny dla komparatorów (Pola-BR, R-GemOx, CAR-T, EPCO, GLOF, LON)

W ramach przeglądu systematycznego dla tafasytamabu nie odnaleziono badań, które bezpośrednio porównywałyby skuteczność interwencji badanej z wybranymi komparatorami. W związku z tym w ramach niniejszego raportu zdecydowano o przedstawieniu wyników badania *RE-MIND2* (publikacje Nowakowski 2022, Nowakowski 2023) oraz porównań pośrednich: publikacji *Cordoba 2022*, dokumentów otrzymanych od Wnioskodawcy [redacted] oraz dokumentów *AKL Columvi 2024* oraz *AWA Columvi 2024*.

Przegląd systematyczny dla Pola-BR oraz R-GemOx

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono publikację *Cordoba 2022* zawierającą wyniki analizy MAIC dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR oraz R-GemOx. [redacted]

[redacted] Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy MAIC zidentyfikowano następujące badania:

- dla Pola-BR:
 - *GO29365 (Sehn 2019, ab konf Sehn 2018)*;
- dla R-GemOx:
 - *Mounier 2013*.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego do analizy MAIC nie włączono nowych publikacji ani badań, innych niż wymienione powyżej.

Przegląd systematyczny dla CAR-T

[redacted]

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego do analizy MAIC nie włączono nowych publikacji ani badań, innych niż wymienione powyżej.

Przegląd systematyczny dla EPCO

W wyniku przeglądu systematycznego dla epkorytamabu do analizy włączono 2 publikacje dla badania *EPCORE NHL-1* (*Phillips 2024, Thieblemont 2023*). W ramach niniejszej analizy oceniono możliwość wykonania porównania pośredniego dla Tafa-Len vs EPCO. W tym celu wykonano ocenę homogeniczności badań *EPCORE NHL-1* i *L-MIND*.

W wyniku przeprowadzonej oceny homogeniczność stwierdzono, że istnieją znaczne różnice między badaniami *L-MIND* oraz *EPCORE NHL-1*, szczególnie w zakresie:

- liczby wcześniejszych terapii w wywiadzie;
- wcześniejszej ekspozycji chorych na terapię CAR-T;
- kryteriów włączenia i wykluczenia do badań;

[illegible]

[illegible]

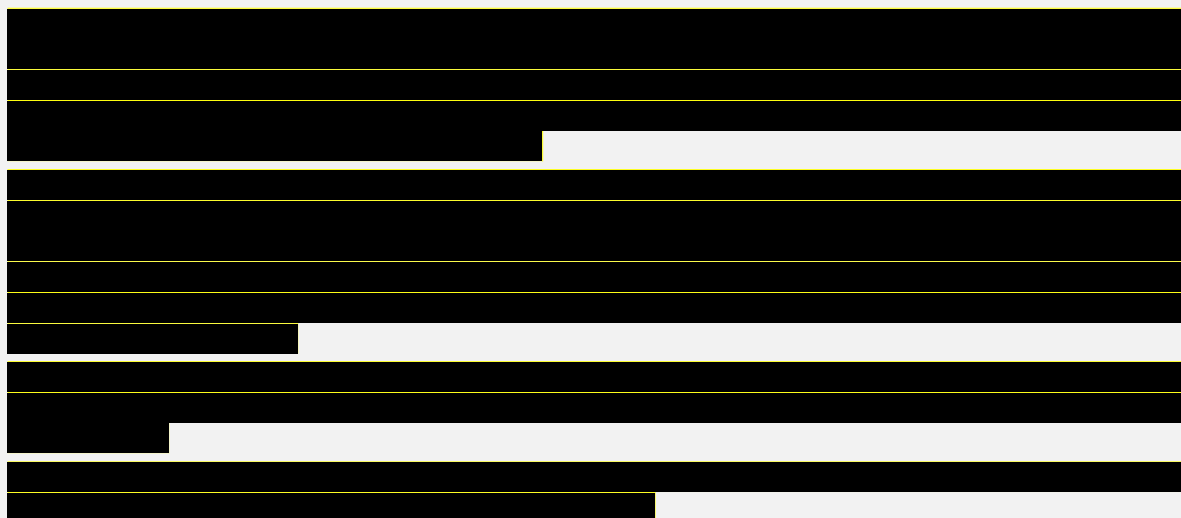
Długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa z najdłuższego dostępnego, 5-letniego okresu obserwacji były spójne z profilem bezpieczeństwa zgłoszonym dla 3-letniego okresu obserwacji

w ramach analizy okresowej (DCO:30.10.2020¹). Podczas długoterminowej obserwacji nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

TEAE ogółem o dowolnym i o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłoszono odpowiednio u ok. 91% i ok. 64% chorych z populacji ogółem. Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia (zgłaszane u $\geq 30\%$ chorych z populacji ogółem) obejmowały neutropenię (49,4%), niedokrwistość (37,0%) oraz biegunkę (37,0%).

Większość AESI w okresie leczenia Tafa-Len obejmowała zdarzenia hematologiczne; częstość występowania reakcji związanych z infuzją i zakażeń o stopniu nasilenia ≥ 3 była niska. Najczęstszymi niehematologicznymi AESI była biegunka i obrzęk obwodowy, a większość z nich była stopnia 1/2. Wystąpienie wtórnego nowotworu złośliwego raportowano u 9 chorych.

Bezpieczeństwo Tafa-Len vs komparatory



OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane ze strony EMA (dokument *EMA RMP 2021* oraz *EMA EPAR 2021*), FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

W ramach *ChPL Minjuvi®* wskazano, że najczęstsze działania niepożądane tafasytamabu: zakażenia, neutropenia, astenia, niedokrwistość, biegunka, trombocytopenia, kaszle, obrzęk obwodowy, gorączka oraz zmniejszenie łaknienia. Do najczęściej występujących poważnych działań niepożądanych należały zakażenia, w tym zapalenie płuc oraz gorączka neutropeniczna.

W dokumencie *FDA 2024* wśród szczególnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych ze stosowaniem tafasytamabu znalazły się reakcje związane z infuzją, supresje szpiku kostnego, zakażenia oraz toksyczność zarodkowo-płodową. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych znalazły się neutropenia, zmęczenie, niedokrwistość, biegunka, małopłytkowość, kaszel, gorączka, obrzęk obwodowy, zakażenie dróg oddechowych oraz zmniejszony apetyt.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tafasytamabu w bazie ADRReport, jak i w bazie WHO UMC były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

¹ zgodnie z zasadami ekstrakcji opisanymi w rozdziale 3.8, ekstrahowano dane bezpieczeństwa dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. W związku z tym, analizę bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o dane dla DCO:14.11.2022 [L-MIND (Duell 2024)], Nie ekstrahowano danych bezpieczeństwa dla DCO: 30.10.2020 oraz DCO: 30.11.2018, ponieważ są to dane dla krótszych okresów obserwacji.

Stosunek korzyści do ryzyka dla tafasytamabu oceniony w dokumencie EMA EPAR 2021 jest dodatni.

WNIOSKI

Skuteczność oraz bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniono na podstawie wyników badania *L-MIND* oraz wyników badania *RE-MIND2* i analizy MAIC.

Wyniki jednoramiennego badania *L-MIND* potwierdzają długookresową skuteczność Tafa-Len stosowanego u chorych na R/R DLBCL.

Analiza skuteczności tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem a następnie w monoterapii względem Pola-BR i R-GemOx wykazała przewagę Tafa-Len dla większości kluczowych efektów zdrowotnych (OS, PFS, ORR, CRR). Analiza Tafa-Len względem █████ GLOF █████ wykazała podobną skuteczność wnioskowanej interwencji względem komparatorów.

W badaniu *L-MIND* długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa (OBS: 5 lat) były spójne z profilem bezpieczeństwa zgłoszonym dla 3-letniego okresu obserwacji. Podczas długoterminowego okresu obserwacji nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji.

Analiza profilu bezpieczeństwa Tafa-Len (przeprowadzona na podstawie zestawienia danych) wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia w porównaniu z komparatorami jest porównywalna lub niższa. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania Tafa-Len i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest korzystny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie Tafa-Len w praktyce klinicznej i jego dalsze finansowanie w ramach Programu Lekowego B.12.FM.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 stycznia 2023 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 Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a 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.

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 złożenie 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 dla interwencji

Przegląd systematyczny 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 tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem a następnie w monoterapii, 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 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 3.5.1.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997].

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

W załączniku 15.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. SLR dla Tafa-Len

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (tafasytamab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do populacji (DLBCL) 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 wyszukiwarkę

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 URPLWMiPB 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, dla tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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), chemioimmunoterapią/chemioterapią (CIT/CT), terapiami CAR-T, epkorytamabem oraz glofitamabem.

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 15.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.3.9.

3.4.2. SLRs dla komparatorów

W ramach przeglądu systematycznego dla tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem u dorosłych chorych na R/R DLBCL nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność interwencji badanej z wybranymi komparatorami, jak również jakichkolwiek badań z grupą kontrolną.

Wszystkie dostępne dotychczas badania dla tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem w populacji docelowej to badania jednoramienne i obserwacyjne, dlatego też nie było możliwości przeprowadzenia porównania Tafa-Len 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*).

3.4.2.1. SLR dla Pola-BR, CIT/CT

W wyniku przeglądu dla Tafa-Len zidentyfikowano publikację *Cordoba 2022*, w której przedstawiono przegląd systematyczny dla interwencji stosowanych w leczeniu R/R DLBCL u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia (w tym m.in. dla Pola-BR i R-GemOx).

W odnalezionym dokumencie przeszukiwanie przeprowadzono w bazie Embase, MEDLINE, Cochrane Library (w tym *CENTRAL* i *Cochrane Database of Systematic Reviews*) oraz na stronach internetowych agencji technologii medycznych. SLR obejmowało badania opublikowane od 2011 r. oraz abstrakty konferencyjne opublikowane od 2016 r. [Cordoba 2022].

Przeszukiwanie abstraktów i plakatów konferencyjnych w bazie Embase od 2016 r. do 3- 7.02.2021 r. obejmowało spotkania ASH, ASCO, EHA, ESMO, ICML oraz ISPOR. Materiały konferencyjne zostały przeszukane ręcznie, jeśli nie były dostępne w bazie Embase. Przeszukanie szarej literatury obejmowało strony internetowe agencji oceny technologii medycznych w tym NICE, SMC, AWMMSG, CADTH, IQWiG, HAS, ICER oraz PBAC. Przeszukanie elektronicznej bazy danych oraz szarej literatury uzupełniono o przegląd opublikowanych SLR. Odpowiednie publikacje zidentyfikowane w bibliografiach zostały porównane z wynikami przeszukiwania baz danych w celu zidentyfikowania wszelkich

dodatkowych opublikowanych badań [Cordoba 2022]. Szczegółowa strategia przeszukiwania baz danych dla SLR została przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* oraz w załączniku 15.3.2 niniejszej analizy.

[Redacted text block]

W związku z otrzymanym od AOTMiT Pismem WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego dla Pola-BR oraz R-GemOx (data wyszukiwania: 19.03.2025 r.). Szczegółową strategię wyszukiwania dla aktualizacji przeglądu przedstawiono w załączniku 15.3.3 niniejszej analizy.

3.4.2.2. SLR dla CAR-T

[Redacted text block]

W związku z otrzymanym od AOTMiT Pismem WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego dla CAR-T (data wyszukiwania: 19.03.2025 r.). Szczegółową strategię wyszukiwania dla aktualizacji przeglądu przedstawiono w załączniku 15.3.5 niniejszej analizy.

3.4.2.3. SLR dla epkorytamabu

Przeprowadzono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dla epkorytamabu.

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy dla interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów. 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.

W celu ograniczenia liczby trafień, a tym samym zwiększenia swoistości strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe oraz 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. Przegląd systematyczny dla EPCO przeprowadzono 10.12.2024 r., a następnie w związku z otrzymanym od AOTMiT Pismem WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r. SLR zaktualizowano 10.03.2025 r.

Strategię wyszukiwania wykorzystaną do przeszukania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 3.5.2.3.

3.4.2.4. SLR dla glofitamabu

W wyniku przeglądu dla Tafa-Len odnaleziono dokument *AKL Columvi 2024* oraz dokument dotyczący Analizy Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Columvi® (*AWA Columvi*), w którym przedstawiano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu oraz mogących posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego.

W odnalezionych dokumentach w ramach porównania pośredniego przedstawiono wyniki analizy MAIC. W *AKL Columvi 2024* jako datę przeglądu dla interwencji wskazano 25.01.2024 r., natomiast w *AWA Columvi* wskazano, iż dane z analizy MAIC są aktualne na czerwiec 2023 roku. Dodatkowo Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie z datą 05.04.2024 r., w wyniku którego nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania w analizie MAIC. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu danych zawartych w analizie MAIC uwzględnionej w *AKL Columvi 2024*.

W celu zaprezentowania najbardziej aktualnych danych przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego dla glofitamabu (od 01.01.2024 roku do 13.12.2024 roku).

Dodatkowo, w związku z otrzymanym od AOTMiT Pismem WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r. przeprowadzono kolejną aktualizację przeglądu systematycznego dla GLOF (data wyszukiwania: 10.03.2025 r.).

Aktualizacji dokonano z uwzględnieniem zapytań dla glofitamabu. Nie zawężano wyszukiwania względem słów kluczowych odnoszących się do komparatorów oraz punktów końcowych.

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 wykorzystano słownik haseł przedmiotowych *EmTree – Tool*.

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w aktualizacji przeglądu systematycznego na potrzeby MAIC wraz z jego wynikami zaprezentowano w załączniku 15.3.7. Szczegółowe dane dotyczące włączonych do analizy pośredniej badań przedstawiono w rozdziale 15.6.4.

3.4.2.5. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

[REDACTED], w ramach niniejszej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny dla lonkastuksymabu tezyryny w celu odnalezienia badań eksperymentalnych kwalifikujących się [REDACTED]

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do lonkastuksymabu tezyryny. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do populacji (DLBCL) w celu zapewnienia czułości strategii. W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co również wpłynęło na wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę The Cochrane Library, Embase i Pubmed. 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. PubMed oraz Embase 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.

W związku z otrzymanym od AOTMiT Pismem WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r. przegląd systematyczny dla LON przeprowadzono 11.03.2025 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących LON z Tafa-Len lub, jak również w przypadku braku takich badań odnalezienie badań pierwotnych

dla LON, które kwalifikowałyby się

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.3.8.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. SLR dla Tafa-Len

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 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 Tafa-Len

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Populacja docelowa obejmuje chorych w 2. lub kolejnych liniach leczenia (2L+) DLBCL. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. 1. linia leczenia DLBCL, inne chłoniaki NHL.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Badania obejmujące wyłącznie populację azjatycką ³ .
Interwencja	Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii (Tafa-Len) Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi® to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: • cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu; • cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu; • od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni. Ponadto chorzy powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z ChPL dotyczącą lenalidomidu. Produkt leczniczy Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Chorzy powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego Minjuvi® w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. <u>Komentarz:</u> w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 minut do dwóch godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe, antagonistów receptora histaminowego H1, antagonistów receptora histaminowego H2, glikokortykosteroidy.	Inna niż wymieniona.
Komparator ⁴	• Pola-BR; • Axi-cel • Tisa-cel • EPCO; • GLOF; • CIT/CT, w tym m.in. R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab; • LON. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	Nie zgodny z założeniami.

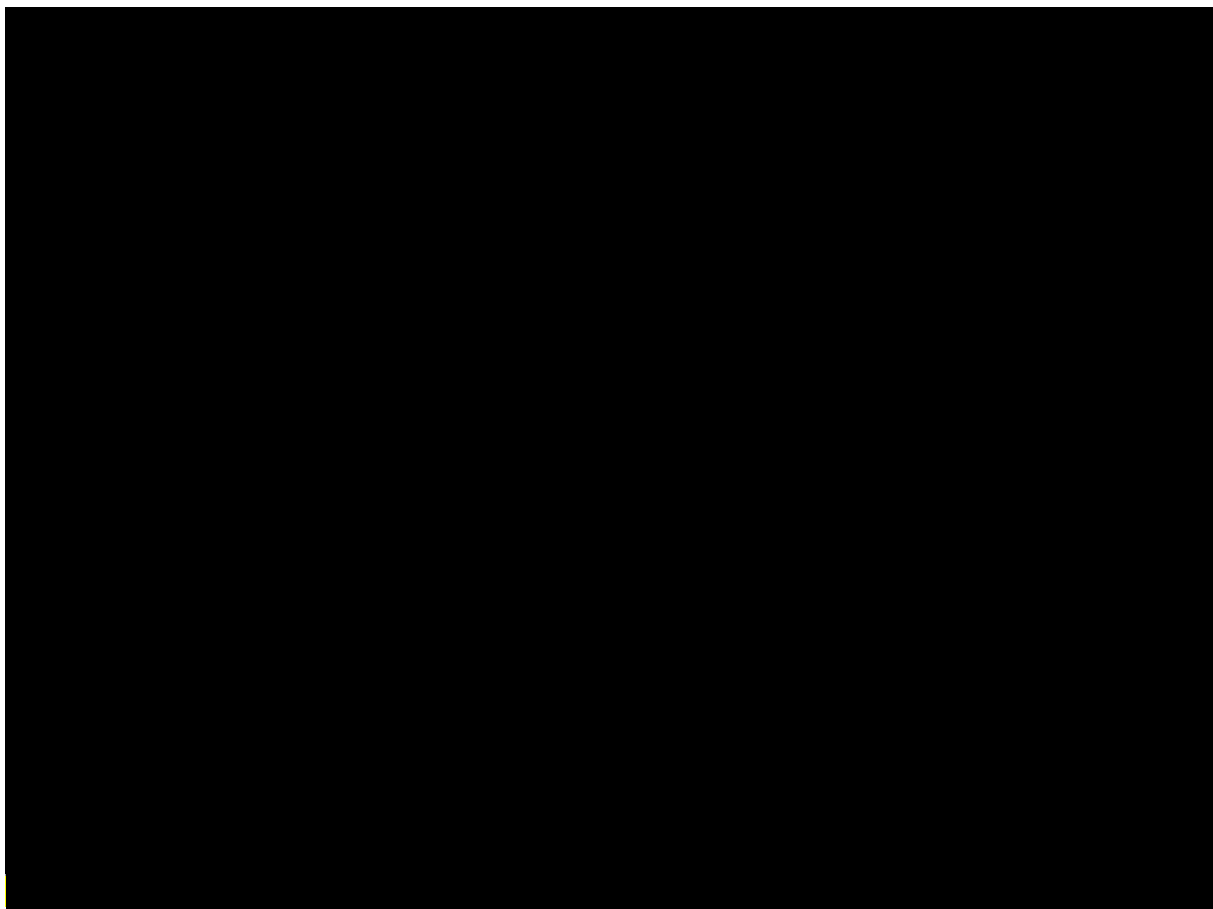
³ Dostępne dane wskazują, że różne cechy socjologiczno-demograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w różnych grupach rasowych [Lee 2023]. Badania prowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej nie są zatem reprezentatywne dla populacji polskiej.

⁴ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w APD Minjuvi®

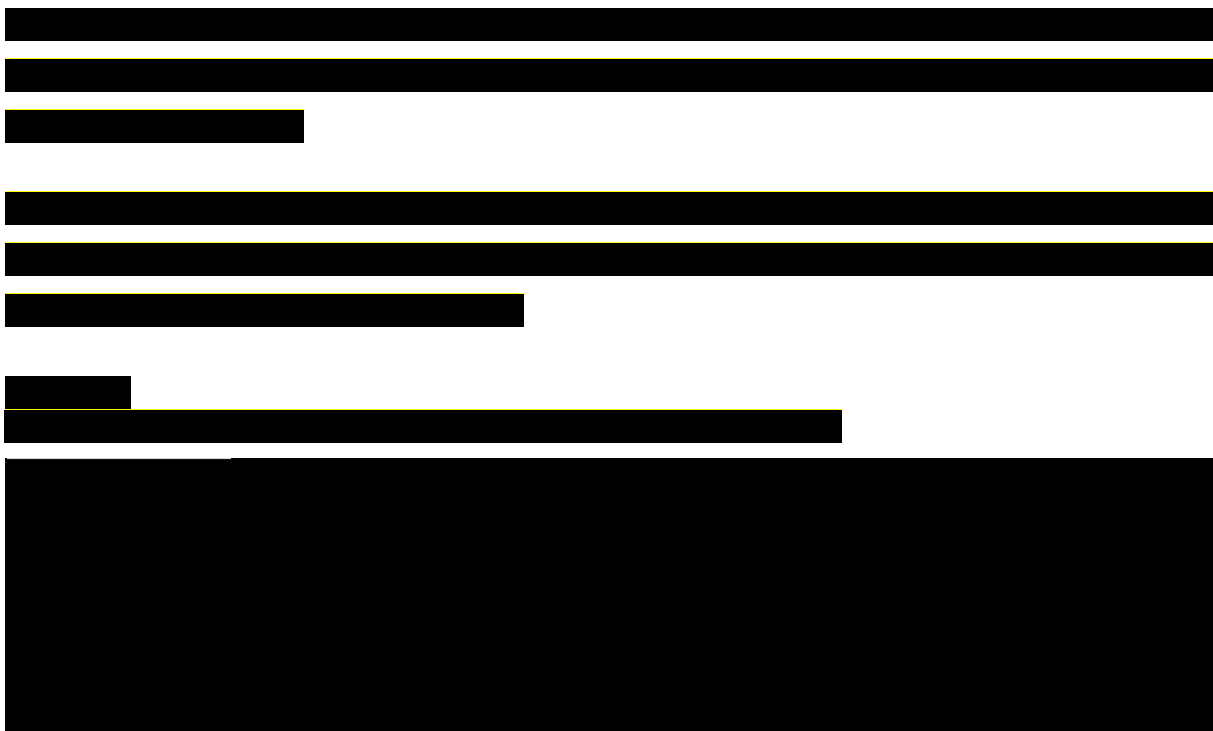
Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi.
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 10 chorych w grupie Tafa-Len.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Materiały konferencyjne (abstrakty, postery) włączano jedynie w sytuacji gdy zawierały dane dla dłuższych dat odcięcia niż przedstawione w publikacjach pełnotekstowych lub gdy zawierały wyniki nieopublikowane 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 założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
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 założonymi.
	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 założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

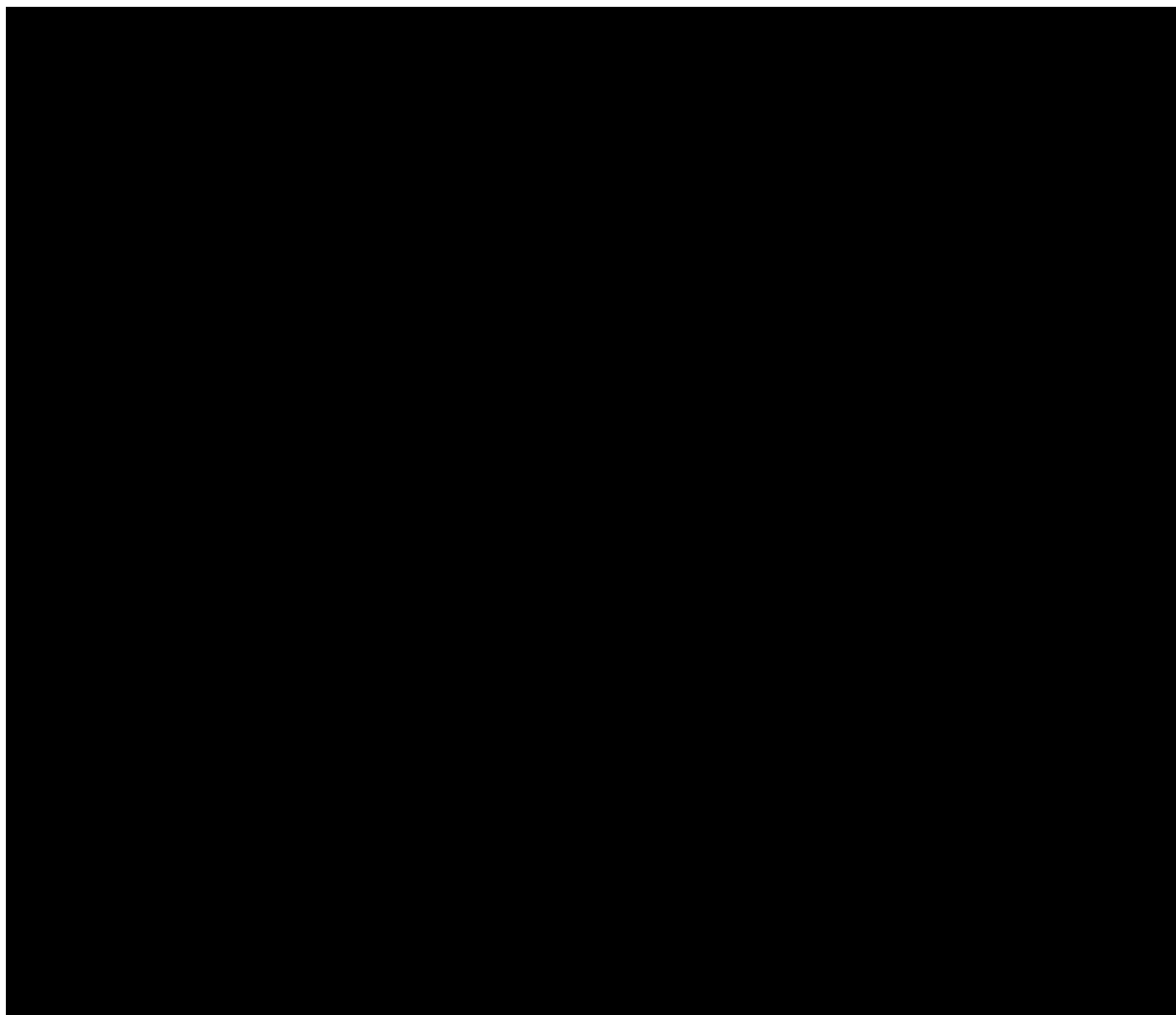
[illegible]

1. *Journal of Management Studies*, 1997, 34, 1, 1-14.



3.5.2.2. SLR dla CAR-T





3.5.2.3. SLR dla epkorytamabu

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 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla EPCO

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. 1. linia leczenia DLBCL, inne chłoniaki NHL.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia																										
		Badania wyłącznie obejmujące populację azjatycką ⁶ .																										
Interwencja	Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony wyłącznie do stosowania w formie iniekcji podskórnych w 28 dniowych cyklach zgodnie ze schematem przedstawionym w ChPL Tepkinly®.	Inna niż wymieniona.																										
	<table><tr><th>Schemat dawkowania</th><th>Cykl leczenia</th><th>Dzień</th><th>Dawka epkorytamabu</th></tr><tr><td rowspan="4">Co tydzień</td><td rowspan="4">1</td><td>1</td><td>0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)</td></tr><tr><td>8</td><td>0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)</td></tr><tr><td>15</td><td>48 mg (pierwsza pełna dawka)</td></tr><tr><td>22</td><td>48 mg</td></tr><tr><td>Co tydzień</td><td>2-3</td><td>1, 8, 15, 22</td><td>48 mg</td></tr><tr><td>Co 2 tyg.</td><td>4-9</td><td>1, 15</td><td>48 mg</td></tr><tr><td>Co 4 tyg.</td><td>≥10</td><td>1</td><td>48 mg</td></tr></table>		Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu	Co tydzień	1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)	8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)	15	48 mg (pierwsza pełna dawka)	22	48 mg	Co tydzień	2-3	1, 8, 15, 22	48 mg	Co 2 tyg.	4-9	1, 15	48 mg	Co 4 tyg.	≥10	1	48 mg
	Schemat dawkowania		Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu																							
	Co tydzień		1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)																							
				8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)																							
				15	48 mg (pierwsza pełna dawka)																							
				22	48 mg																							
	Co tydzień		2-3	1, 8, 15, 22	48 mg																							
Co 2 tyg.	4-9	1, 15	48 mg																									
Co 4 tyg.	≥10	1	48 mg																									
Komparator	Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii (Tafa-Len) zgodnie z ChPL Minjuvi®. ⁷	Niezgodny z założonym.																										
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi.																										
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne. Opracowania poglądowe. Opisy i serie przypadków.																										
	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 10 chorych w grupie.																											

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 produktu leczniczego Minjuvi® przedstawiono w rozdziale 3.5.1.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.5.2.4. SLR dla glofitamabu

Kryteria selekcji badań do analizy MAIC przedstawiono na podstawie dokumentów *AKL Columvi 2024* oraz *AWA Columvi 2024*. Do analizy MAIC włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli. Pełny opis PICOS dla przeglądu systematycznego, na którym została oparta analiza MAIC przedstawiono w *AWA Columvi 2024* w rozdziale 4.1.1 oraz *AKL Columvi 2024* w rozdziale 2.1.3.

W wyniku aktualizacji przeglądu, poszukiwano badań eksperymentalnych i obserwacyjnych oraz doniesień konferencyjnych zawierających dodatkowe dane (nieprzedstawione w pełnym tekście) lub zawierających dane dla dłuższego niż w publikacji pełnotekstowej okresu obserwacji.

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla glofitamabu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	- potwierdzony histologicznie DLBCL; - wiek ≥ 18 r.ż.; - stan sprawności 0-2 wg skali ECOG; - nawrót lub oporność na zastosowane leczenie w wywiadzie; - zastosowanie ≥ 2 linii terapii w wywiadzie.	- chorzy z nowo rozpoznanym lub leczonym < 2 terapiami układowymi DLBCL; - dzieci i młodzież < 18 r.ż.; - obecność przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego wg ChPL.
Interwencja oraz komparatory ⁸	glofitamab w monoterapii w zalecanym dawkowaniu (po leczeniu wstępnym OBI, celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten	- glofitamab w skojarzeniu; - inne niż obecnie zalecane w ChPL dawkowanie glofitamabu; - inne terapie stosowane w leczeniu DLBCL.

⁸ Kryteria PICOS dla SLR przedstawiono na podstawie *AWA Columvi 2024* oraz *AKL Columvi 2024*, gdzie interwencją badaną jest glofitamab, a komparatorem tafasytamab – czyli odwrotnie niż w niniejszej analizie. Dodatkowo uwzględniono jedynie komparatory dla wnioskowanej interwencji. Pełna lista komparatorów uwzględniona w PICOS przeglądu systematycznego znajduje się w *AWA Columvi 2024* oraz *AKL Columvi 2024*.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin); tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem.	
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite; - przeżycie wolne od progresji choroby; - odpowiedź na leczenie; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.	- farmakokinetyka i farmakodynamika; - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Metodyka	- badania RCT; - badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej; - badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych; - w ramach porównania pośredniego: porównania pośrednie vs wybrane komparatory opublikowane w formie pełnotekstowej lub w postaci doniesień konferencyjnych.	- badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków; - abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej, lub nieprezentujące porównania pośredniego ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami.
	Nie zastosowano ograniczeń czasowych.	n/d
	Włączono publikacje w języku polskim i angielskim.	Publikacje inne niż w języku polskim lub angielskim.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL Columvi 2024 oraz AWA Columvi 2024

3.5.2.5. 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.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inne chłoniaki NHL.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Badania obejmujące wyłącznie populację azjatycką ⁹ .
Interwencja	Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) 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. <u>Komentarz:</u> chorzy mogli stosować premedykację deksametazonem	Inna niż wymieniona.
Komparator ¹⁰	Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii (Tafa-Len) zgodnie z ChPL Minjuvi®. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne. Opracowania poglądowe. Opisy i serie przypadków.
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 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.

⁹ 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.

¹⁰ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania produktu leczniczego Zynlonta® przedstawiono w APD Minjuvi® w rozdziale 5.2

3.6. Wyniki przeglądów systematycznych

3.6.1. SLR dla Tafa-Len

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 445 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 20 publikacji, w tym:

- badania pierwotne dla Tafa-Len: 1 badanie jednoramienne *L-MIND* (3 publikacje: *Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024*);
- badania wtórne: 1 przegląd systematyczny wraz z metaanalizą (*Kim 2023*);
- analizy porównawcze Tafa-Len vs komparatory: 1 badanie obserwacyjne *RE-MIND2* (2 publikacje: *Nowakowski 2022, Nowakowski 2023*); 1 analiza MAIC (1 publikacja: *Cordoba 2022*);
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka: 6 dokumentów (*ChPL Minjuvi®*, *FDA 2024*, *ADRReports 2025*, *WHO UMC 2025*, *EMA EPAR 2021*, *EMA RMP 2021*);
- dane poufne otrzymane od Wnioskodawcy: 5 dokumentów [REDACTED]
- dane z innych źródeł: 2 dokumenty (*AWA Columvi 2024*, *AKL Columvi 2024*).

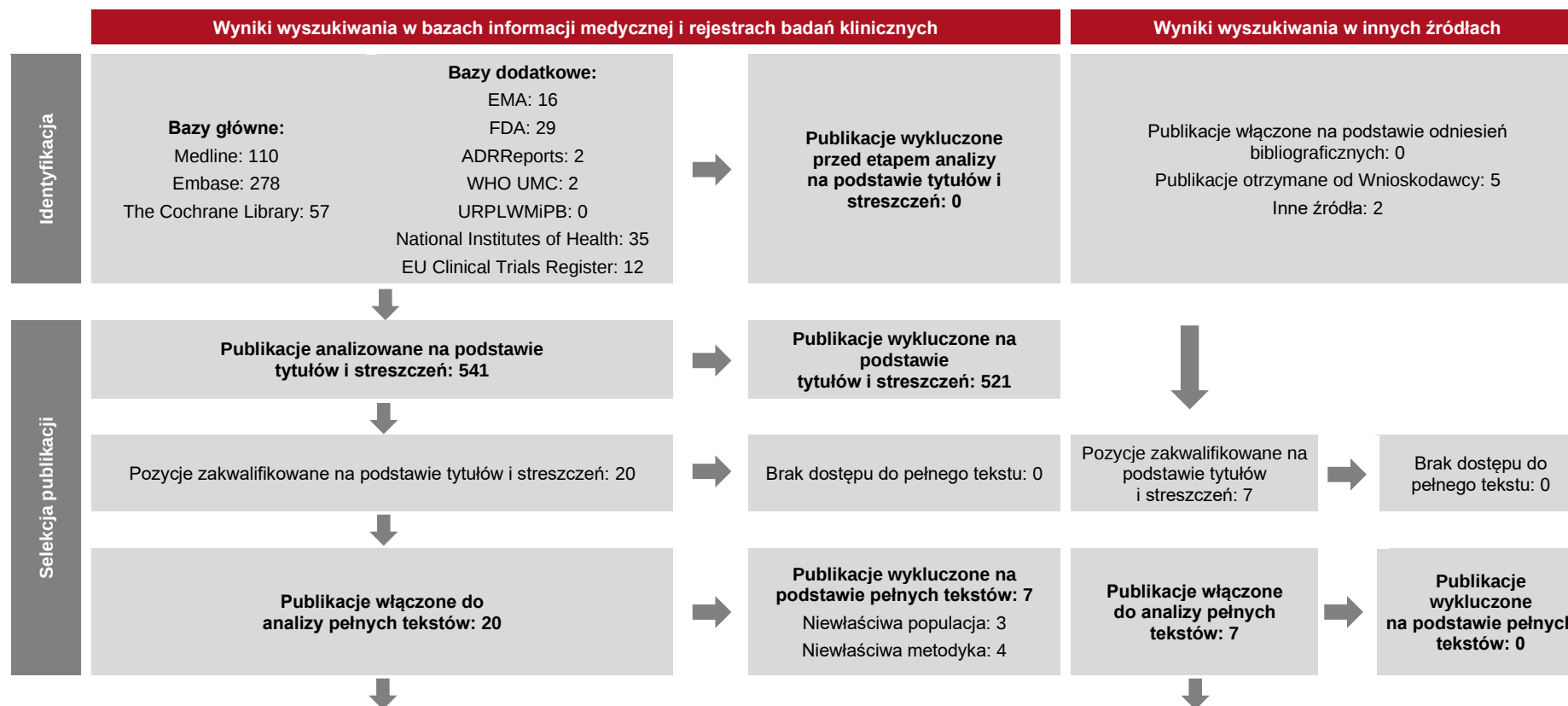
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego). W związku z powyższym, nie należy spodziewać się w najbliższym czasie nowych danych dla interwencji badanej w analizowanej populacji chorych, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹¹ (Rysunek 1.).

¹¹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

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 18.1.2.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla Tafa-Len (aktualizacja: 10.03.2025 r.)



	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej i rejestrach badań klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	Publikacje włączone do analizy: 20 publikacji Badania pierwotne dla Tafa-Len: 1 badanie jednoramienne <i>L-MIND</i> (3 publikacje: <i>Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024</i>); Badania wtórne: <i>Kim 2023</i>; Analizy porównawcze Tafa-Len vs komparatory: 1 badanie obserwacyjne <i>RE-MIND2</i> (2 publikacje: <i>Nowakowski 2022, Nowakowski 2023</i>); 1 analiza MAIC (1 publikacja: <i>Cordoba 2022</i>); Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka: 6 dokumentów (<i>ChPL Minjuvi®, FDA 2024, ADRReports 2025, WHO UMC 2025, EMA EPAR 2021, EMA RMP 2021</i>); Dane poufne otrzymane od Wnioskodawcy: 5 dokumentów [REDACTED]; Dane z innych źródeł: 2 dokumenty: <i>AWA Columvi 2024, AKL Columvi 2024</i>.	

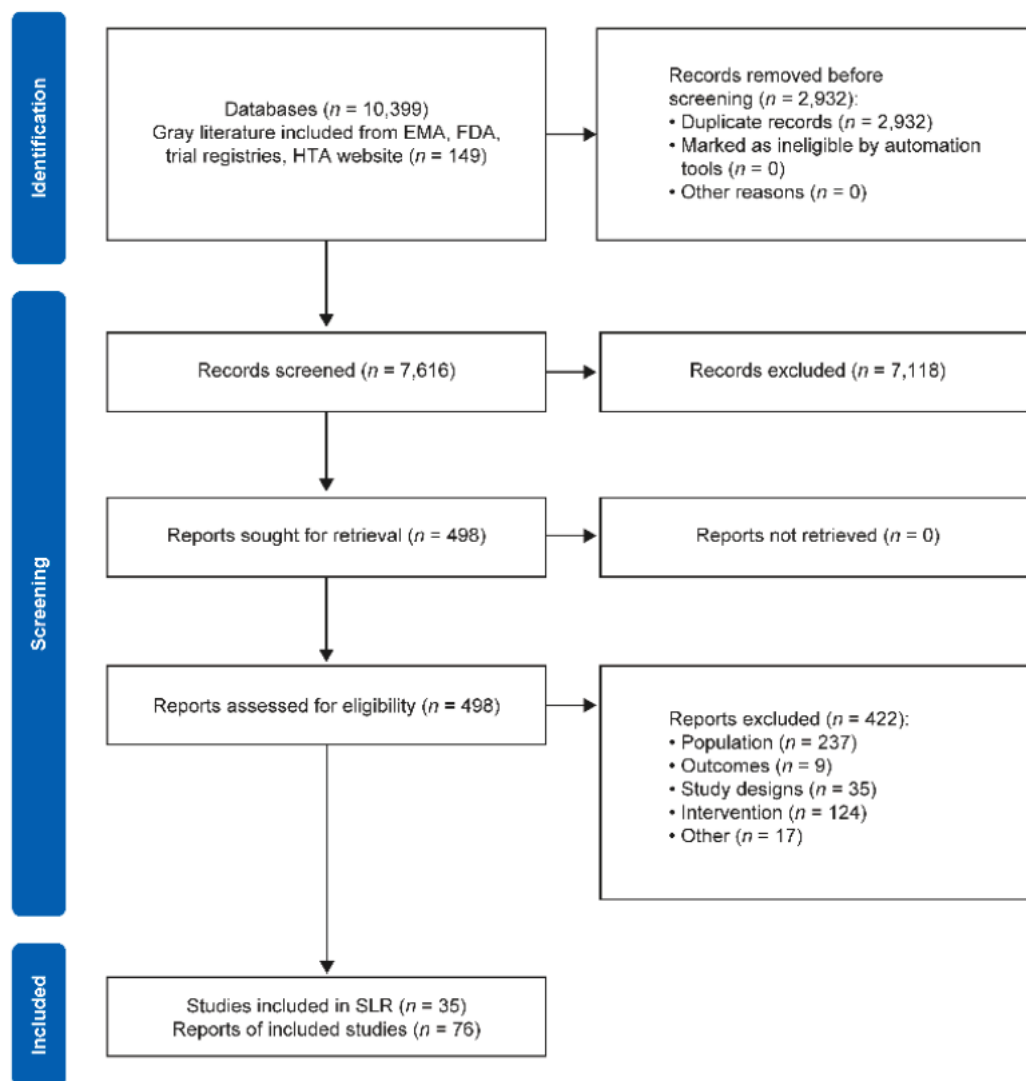
3.6.2. SLRs dla komparatorów

3.6.2.1. SLR dla Pola-BR, CIT/CT

W bazach danych odnaleziono 10 399, natomiast wśród szarej literatury 149 publikacji. Po usunięciu duplikatów, zidentyfikowano 7 616 tytułów oraz streszczeń, które oceniały interwencje farmakologiczne stosowane w opornym lub nawrotowym DLBCL. Ostatecznie do SLR włączono 76 rekordów, które obejmowały 35 badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów będących przedmiotem zainteresowania [Cordoba 2022].

Poniżej przedstawiono schemat PRISMA przedstawiający szczegółowy proces selekcji badań.

Rysunek 2.
Schemat PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla Pola-BR i R-GemOx



Źródło: Cordoba 2022.

Spośród 35 badań dla komparatorów włączonych do SLR, łącznie zidentyfikowano 4 badania dla 3¹² schematów komparatorów opartych na rytuksymabie (Pola-BR, BR oraz R-GemOx), które spełniły kryteria włączenia do analizy MAIC [Cordoba 2022]. Szczegółową ocenę badań włączonych do analizy MAIC przedstawiono w rozdziale 3.7.3.

¹² Z czego tylko 2 schematy (Pola-BR oraz R-GemOx) stanowią komparator dla Tafa-Len w ramach niniejszej analizy.

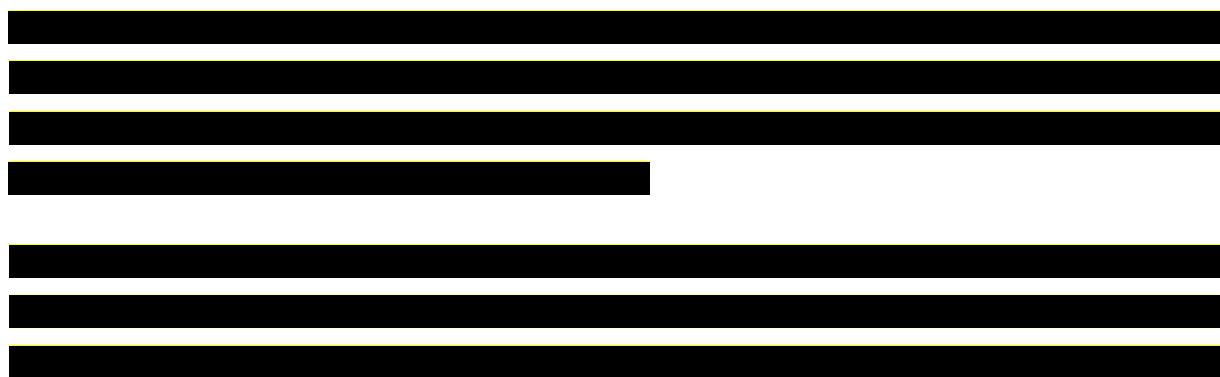
Metodyka badań dla komparatorów została dokładnie oceniona w porównaniu z badaniem *L-MIND* w celu oceny możliwości dostosowania badanych populacji. Głównymi powodami wykluczenia badań do analizy MAIC były m.in:

- retrospektywny charakter badań;
- wysoki odsetek chorych z nietransformowanym chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem z komórek płaszczu;
- wysoki odsetek chorych z chłoniakiem dwu- lub trójfazowym w wywiadzie (DHL/THL, chłoniak B-komórkowy wysokiego stopnia, z przegrupowaniami MYC i BCL2 i/lub BCL6);
- kryteria kwalifikacji: chorzy kwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych;
- wysoki odsetek chorych z ≥ 4 . wcześniejszymi liniami terapii [Cordoba 2022].

Po początkowym procesie selekcji, kryteria włączenia/wykluczenia dla każdego z badań dla komparatorów zostały dostosowane do populacji chorych z badania *L-MIND*. Ostateczna decyzja o uwzględnieniu badań w analizie MAIC została podjęta po ocenie efektywnej wielkości próby (ESS) w odniesieniu do nierównoważnych cech w charakterystyce populacji pomiędzy badaniami *L-MIND* oraz badaniami dla komparatorów [Cordoba 2022]. Szczegółowy opis badań włączonych/wykluczonych z analizy MAIC znajduje się w publikacji *Cordoba 2022*.

W wyniku aktualizacji wykonanej w czerwcu 2021 r. do analizy MAIC nie włączono nowych publikacji ani badań [MAIC 2021].

W wyniku aktualizacji przeglądu dnia 19.03.2025 r. nie odnaleziono publikacji, oceniających skuteczność Pola-BR i R-GemOx, które mogłyby posłużyć do uzupełnienia danych uwzględnionych w analizie MAIC przedstawionej w badaniu *Cordoba 2022*.

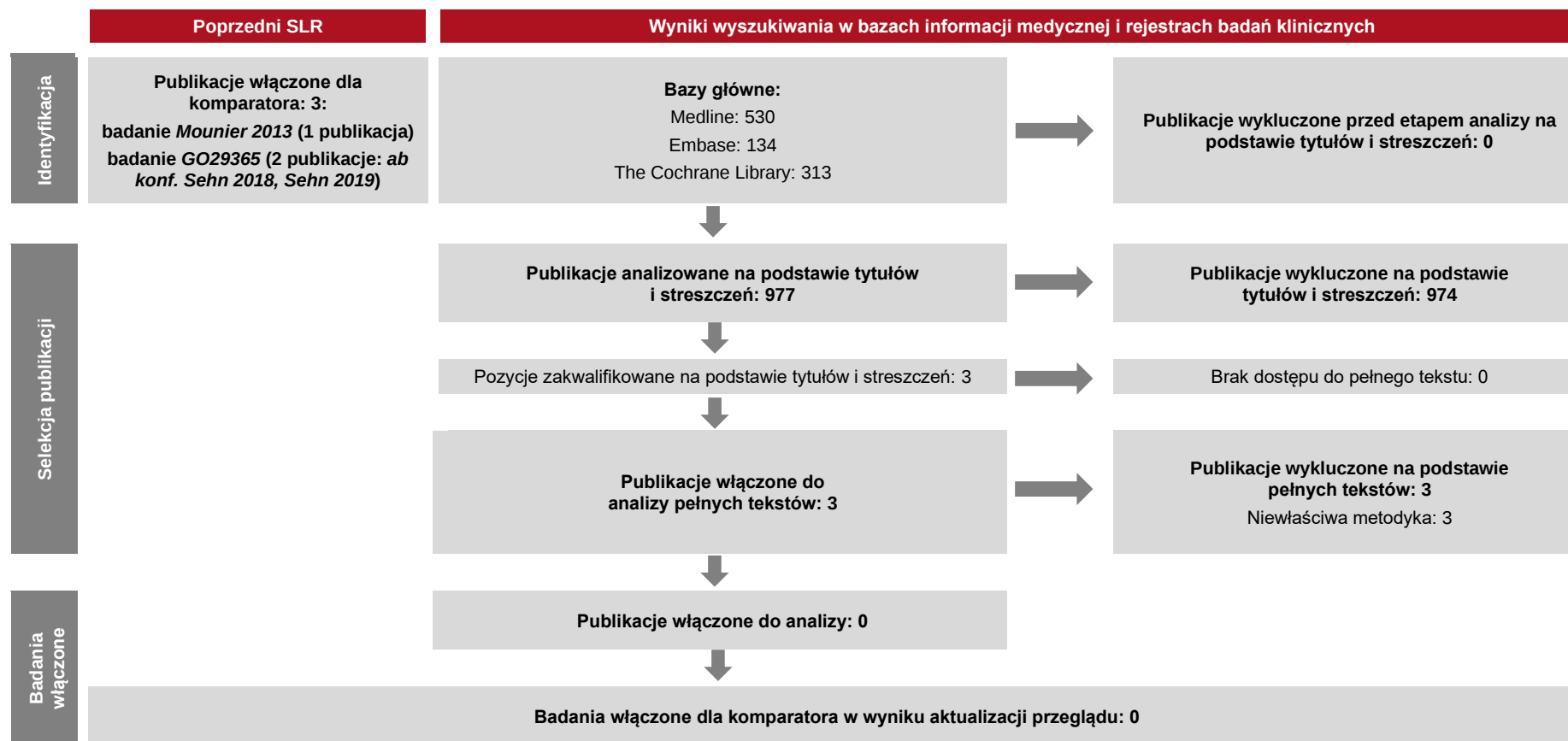


Warto zaznaczyć, że w związku z uwzględnieniem w publikacji *Cordoba 2022* [REDACTED] [REDACTED] wyłącznie badań eksperymentalnych, podczas aktualizacji przeglądu dnia 19.03.2025 r. uznano za zasadne poszukiwanie badań o zbliżonej metodyce do badań już uwzględnionych w w/w analizach MAIC. Zakładanym celem aktualizacji przeglądu było więc odnalezienie badań eksperymentalnych dla komparatorów, dzięki którym możliwa byłaby aktualizacja danych przedstawionych w analizie MAIC.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych 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 18.2.2.

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla Pola-BR, R-GemOx (aktualizacja 19.03.2025 r.)



3.6.2.2. SLR dla CAR-T

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

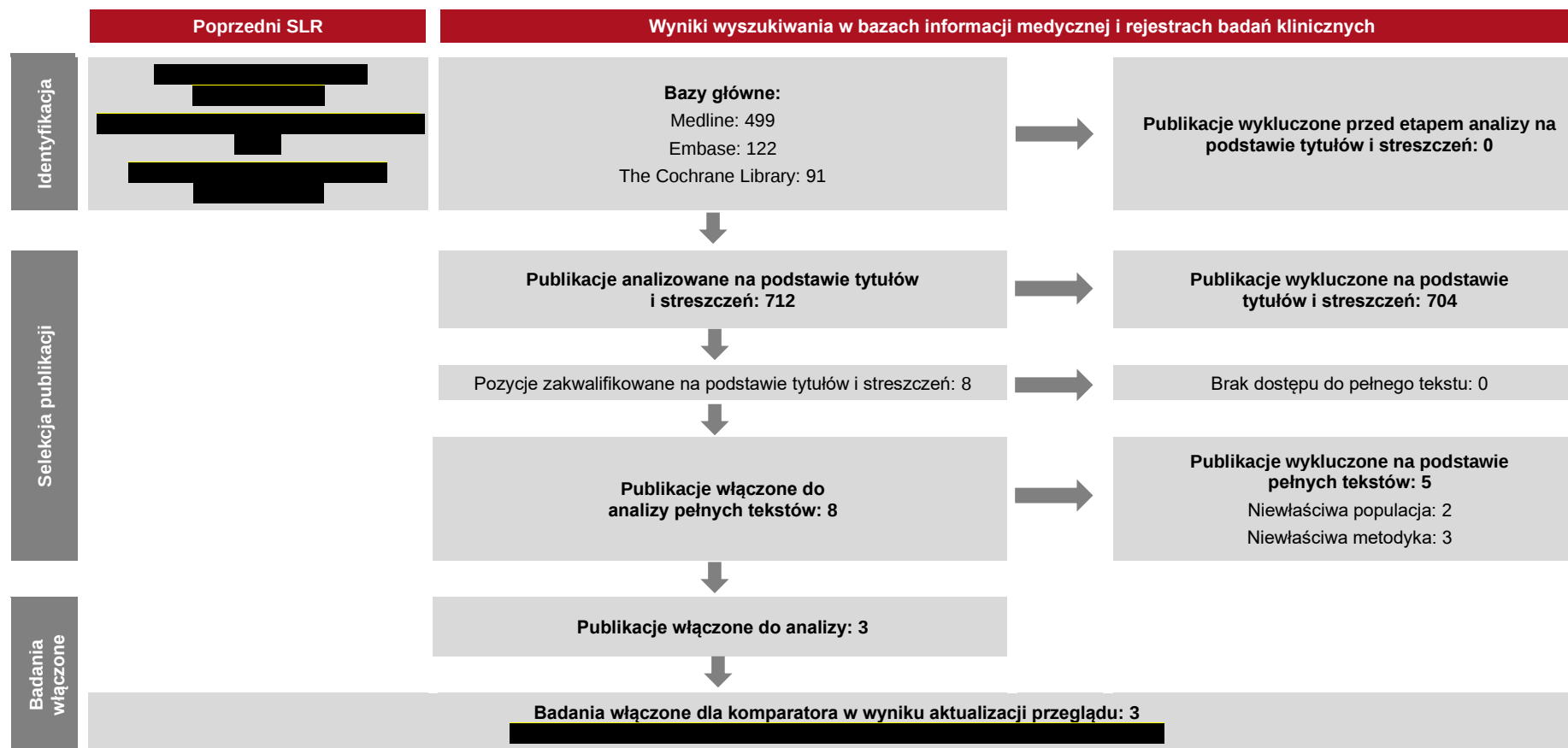
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 5). 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 18.2.3.

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla CAR-T (aktualizacja 19.03.2025 r.)



3.6.2.3. SLR dla epkorytamabu

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 330 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

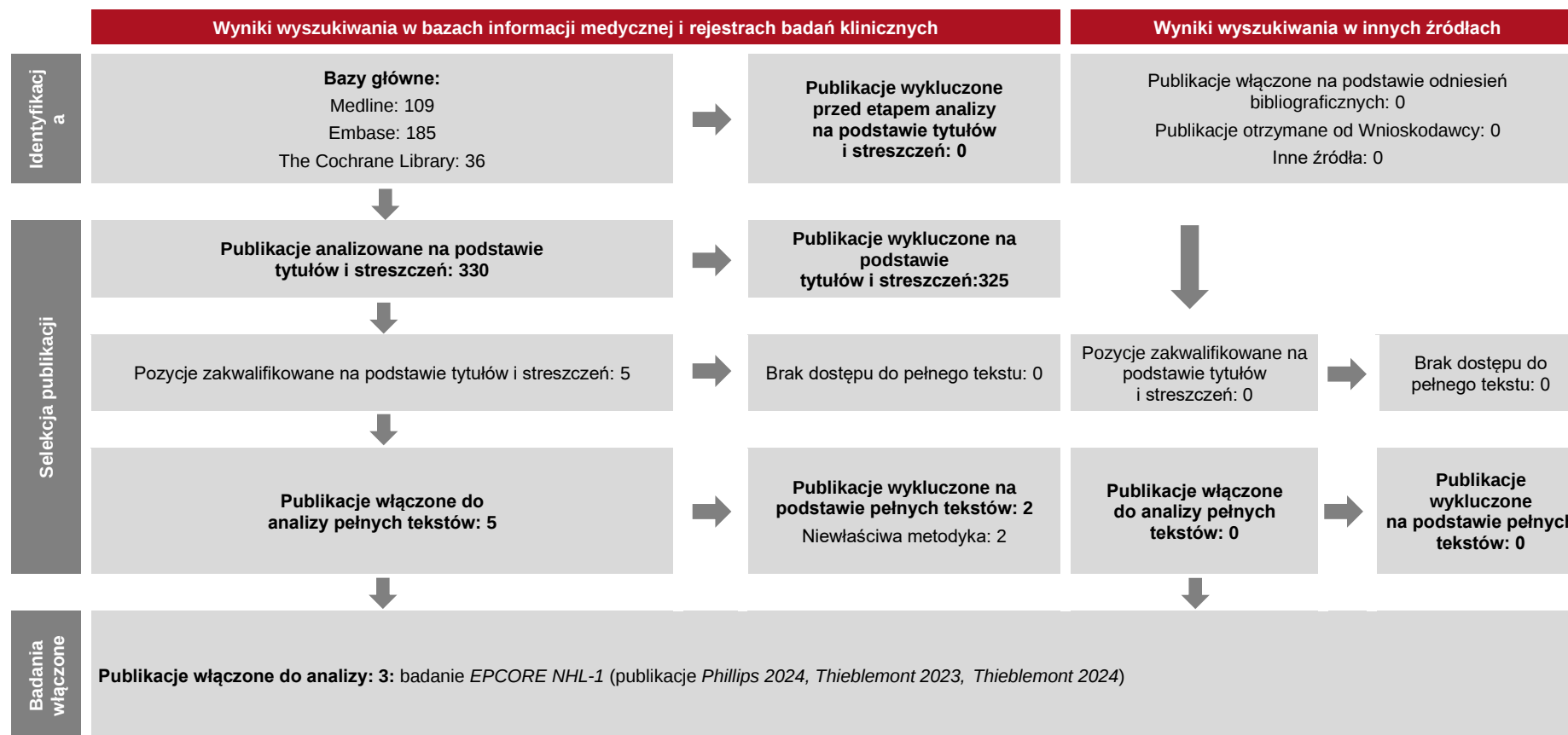
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do badania *EPCORE NHL-1*:

- *Phillips 2024*;
- *Thieblemont 2024*;
- *Thieblemont 2023*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁴ (Rysunek 6). 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 18.2.4.

¹⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 6.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla EPCO (aktualizacja: 10.03.2025 r.)



3.6.2.4. SLR dla glofitamabu

W dokumentach *AKL Columvi 2024* oraz *AWA Columvi 2024* nie przedstawiono wyników wyszukiwania dla glofitamabu jako komparatora dla tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem. Analizę MAIC dla glofitamabu vs Tafa-Len przedstawiono na podstawie danych raportu firmy Roche z 2023 roku [AKL Columvi 2024, AWA Columvi 2024].

W ramach pierwotnego przeglądu zidentyfikowano i uwzględniono w analizie MAIC 2 publikacje:

- *L-MIND (Duell 2021)* oraz
- *Dickinson 2022*.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego pierwotnie wykonanego 25.01.2024 r. Aktualizacja obejmowała okres od 01.01.2024 roku do 13.12.2024 roku. Dodatkowo, warto zaznaczyć, że Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację wyszukania z datą 05.04.2024 r., w wyniku którego nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania w analizie MAIC. W wyniku niniejszej aktualizacji przeglądu poszukiwano zatem publikacji pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych, które mogłyby mieć wpływ na zmianę wnioskowania przedstawionego w analizie MAIC w *AKL Columvi 2024* (tj. opublikowanych po dacie 05.04.2024 r.)

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 226 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnej publikacji pełnotekstowej spełniającej kryteria włączenia.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano dodatkowo 4 abstrakty konferencyjne dotyczące badania *Dickinson 2022* opublikowane po 05.04.2024 r.:

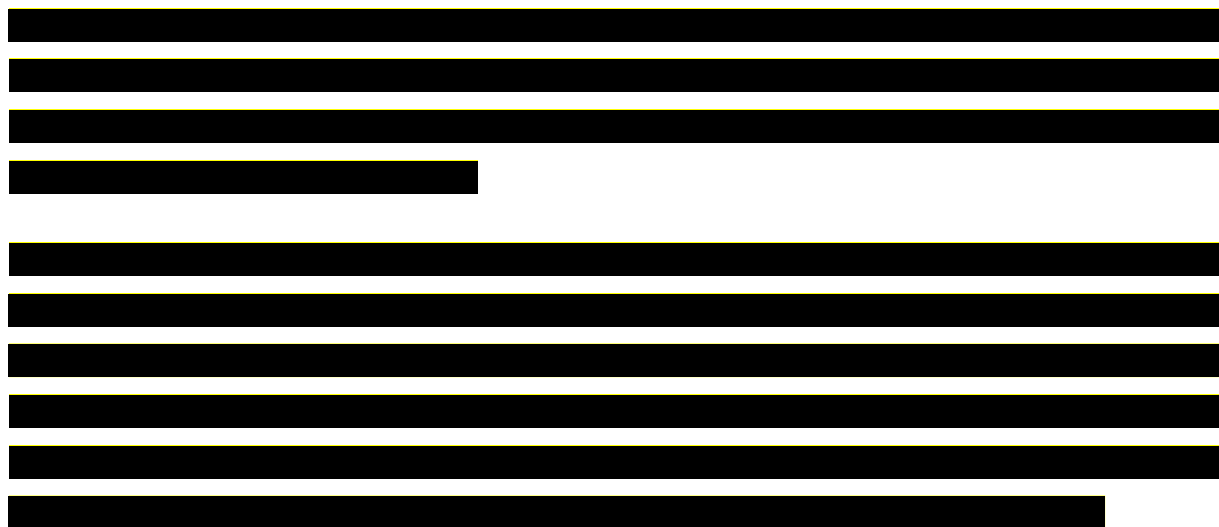
- *ab konf. Barlett 2024*;
- *ab konf. Dickinson 2024*;
- *ab konf. Hutchings 2024*;
- *ab konf. Borchmann 2024*.

W *ab konf. Barlett 2024* przedstawiono wyniki jedynie dla 4 chorych z DLBCL. Z kolei w *ab konf. Hutchings 2024* oraz *ab konf. Borchmann 2024* nie określono odsetka chorych z DLBCL

(przedstawiono wyniki łącznie dla chorych z LBCL). W ab konf. *Dickinson 2024* przedstawiono wyniki analizy post hoc dla DCO: 17.05.2024 r. W publikacji nie określono jednak odsetka chorych z DLBCL (wyniki przedstawiono łącznie dla chorych z LBCL). W/w materiały konferencyjnie nie mogły więc posłużyć do uzupełniania danych przedstawionych w analizie MAIC w *AKL Columvi 2024*.

W wyniku niniejszej aktualizacji przeglądu systematycznego, nie zidentyfikowano więc publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w analizie MAIC w *AKL Columvi 2024* i *AWA Columvi 2024*. W związku z powyższym analizę MAIC przedstawioną w dokumentach *AKL Columvi 2024* oraz *AWA Columvi 2024* uznano za aktualną.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji dnia 10.03.2025 r. nie odnaleziono publikacji, oceniających skuteczność terapii GLOF, które mogłyby posłużyć do uzupełnienia danych przedstawionych w *AKL Columvi 2024*.

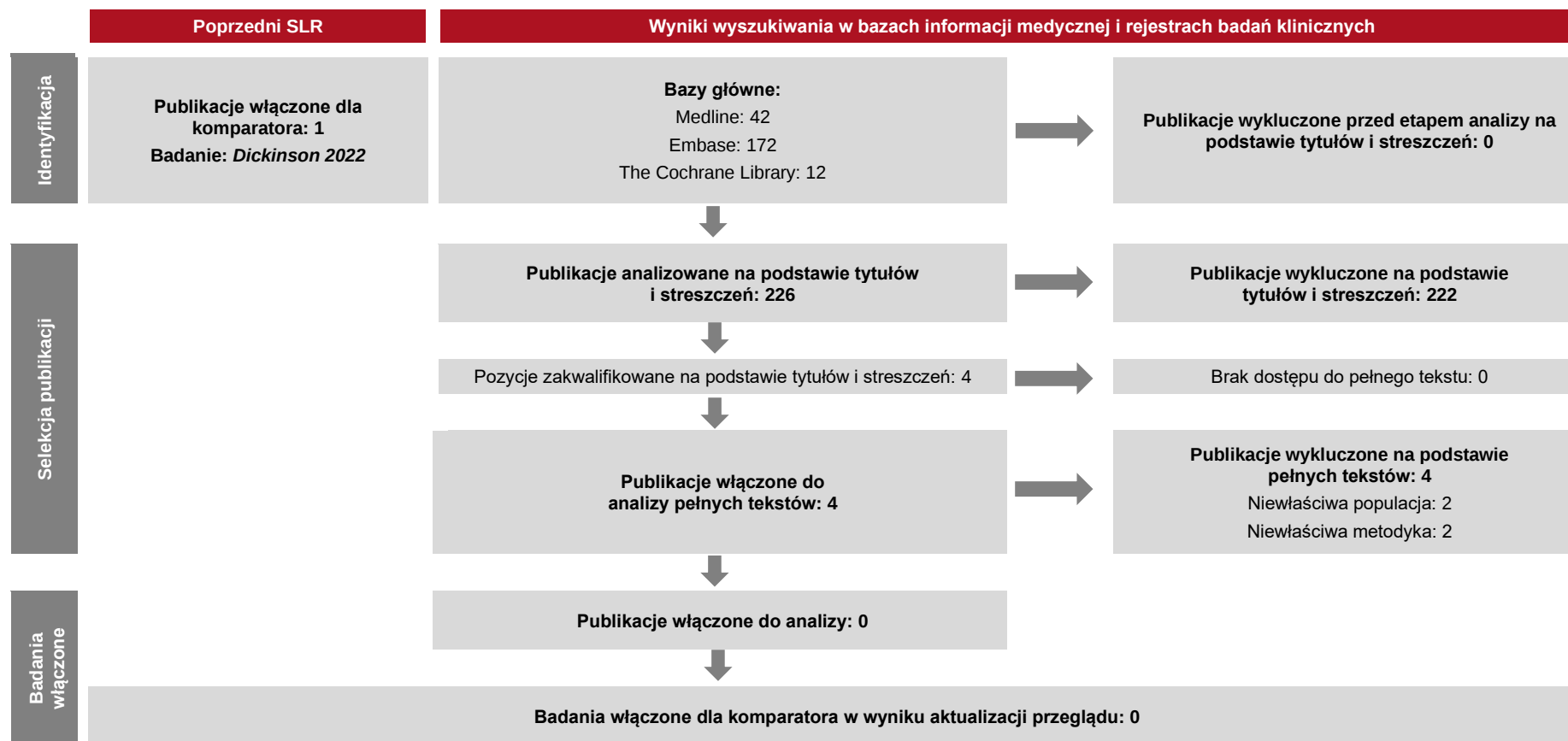


Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁵ (Rysunek 7 oraz Rysunek 8). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 18.2.5.

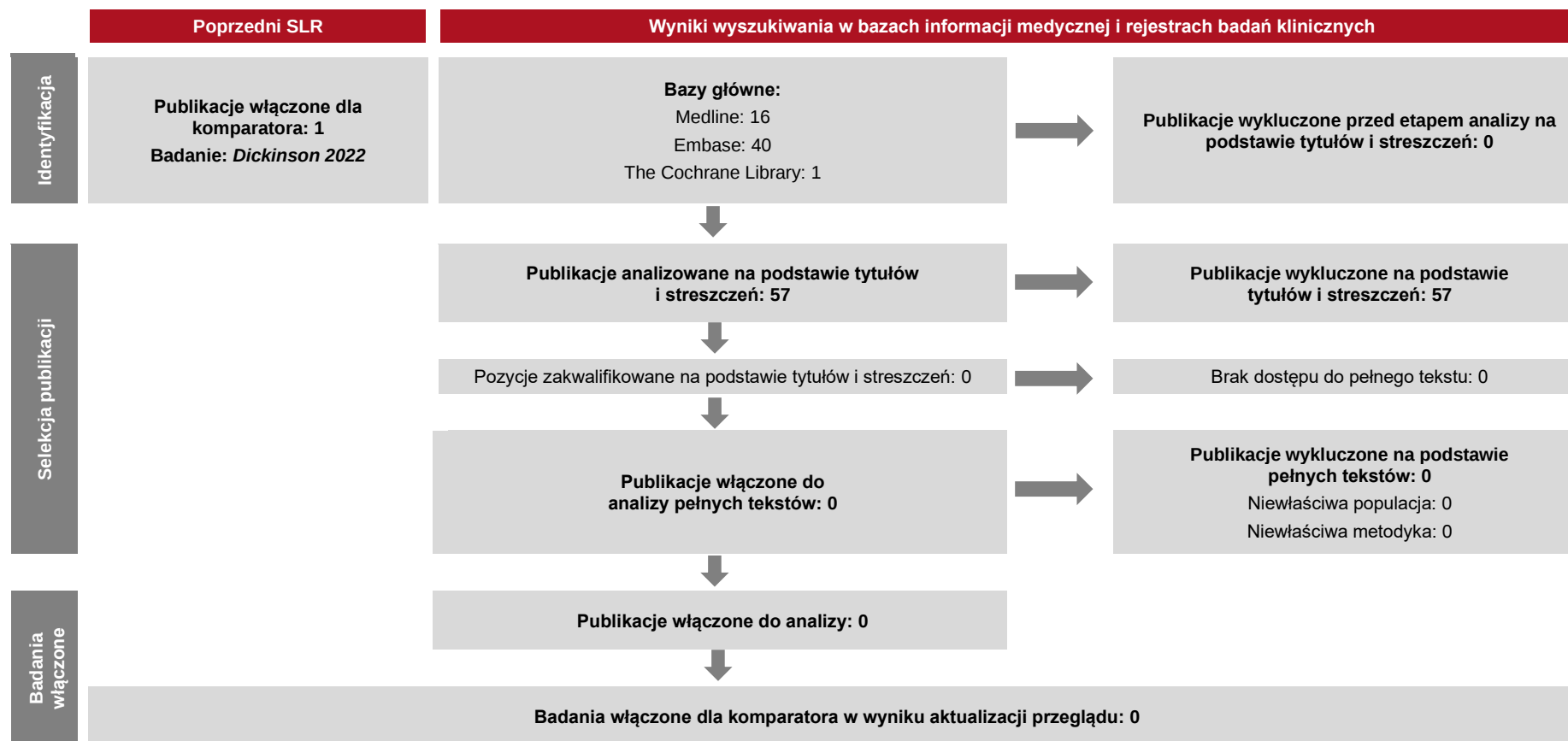
¹⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla GLOF (aktualizacja 13.12.2024 r.)



Rysunek 8.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla GLOF (aktualizacja 10.03.2025 r.)



3.6.2.5. SLR dla lonkastuksymabu tezyryny

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 419 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację *LOTIS-2 (Caimi 2021)*.

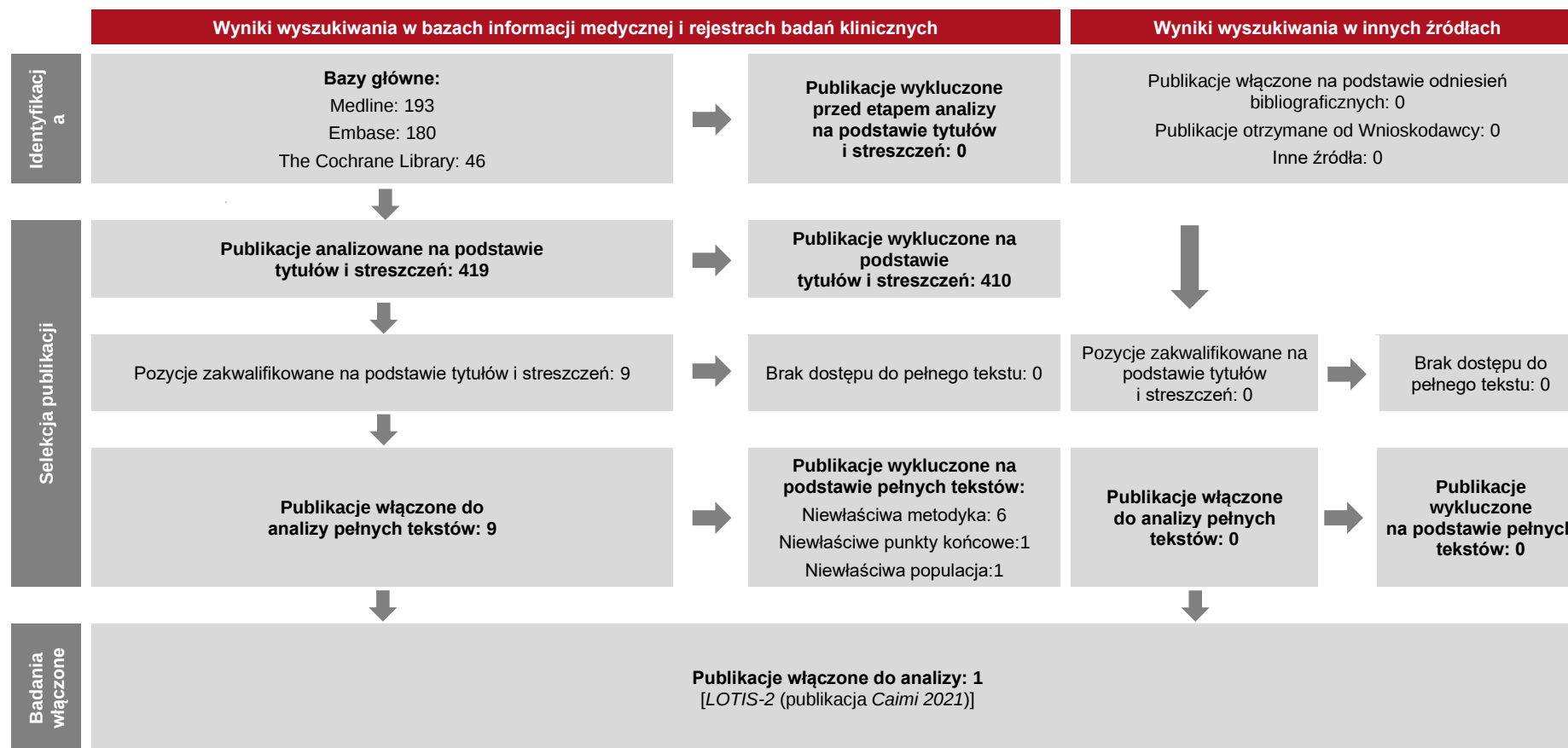


Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁶ (Rysunek 9). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 18.2.6.

¹⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 9.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla LON (przegląd z dnia: 11.03.2025 r.)



3.7. Charakterystyka badań włączonych do analizy

3.7.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego dla Tafa-Len odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Kim 2023*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przegląd *Kim 2023* oceniono na 4 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook oraz zakwalifikowano go do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Jakość przeglądu systematycznego *Kim 2023* oceniono również na podstawie skali AMSTAR 2, gdzie uzyskał ocenę świadczącą o bardzo niskiej jakości.

Celem przeglądu *Kim 2023* była ocena skuteczności leczenia ratunkowego w nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL.

Autorzy metaanalizy *Kim 2023* wykazali, że nie stwierdzono różnicy w skuteczności Tafa-Len, Pola-BR i LON w porównaniu do CAR-T. Każda z interwencji, tj. Tafa-Len, Pola-BR, LON oraz chemioterapia, wykazała istotną statystycznie różnicę w rocznym PFS ($p < 0,01$) w porównaniu do chemioterapii, co wskazuje na ich skuteczność w leczeniu R/R DLBCL.

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematyczne oraz jego pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 15.4 i 15.5.

3.7.2. Badania pierwotne dla Tafa-Len

Do analizy włączono badania pierwotne. Zidentyfikowano:

- badanie *L-MIND*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len (publikacje *Salles 2020*, *Duell 2021*, *Duell 2024*);
- badanie *RE-MIND2*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len oraz R - GemOx, Pola-BR, CAR-T¹⁷ (publikacje *Nowakowski 2022*, *Nowakowski 2023*).

¹⁷W badaniu oceniano również leczenie BR i R2, które nie są komparatorami dla analizowanej interwencji.

Badanie *L-MIND* jest badaniem jednoramiennym, otwartym, fazy II, do którego włączono dorosłych chorych (wiek ≥ 18 lat) z opornym lub nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikowali się do wysokodawkowanej chemioterapii, a następnie do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Chorzy włączeni do badania posiadali stan sprawności według ECOG w zakresie 0-2, a ok. 51% chorych otrzymało ≥ 2 linie leczenia ogólnoustrojowego.

Okres obserwacji w badaniu został określony dla trzech punktów odcięcia:

- DCO: 30.11.2018 r.: mediana IQR: 13,2 (7,3; 20,4) mies. (publikacja *Salles 2020*);
- DCO: 30.10.2020 r.: ≥ 35 mies. (publikacja *Duell 2021*);
- DCO: 14.11.2022 r.: mediana (95% CI): 44,0 (29,9; 57,0) mies.

Badanie *RE-MIND2* jest badaniem retrospektywnym, obserwacyjnym, z dopasowaniem kohort. Do badania zostali włączeni chorzy z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej 2 schematami leczenia ogólnoustrojowego. Okres obserwacji wynosił minimum 6 mies., przy czym okno analizy dla kohorty Tefa-Len¹⁸ wynosiło maksymalny czas obserwacji: 43,53 mies., natomiast okno analizy dla kohorty obserwacyjnej¹⁹ wynosiło 1 338 dni (ok. 44 mies.).

Zgodność populacji z badania klinicznego *L-MIND* z populacją wnioskowaną

Kryteria kwalifikacji do leczenia Tafa-Len w ramach Programu Lekowego B.12.FM obejmują m.in.:

- potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);
- wiek 18 lat i powyżej;
- stan sprawności według ECOG 0-2;
- nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- zastosowanie co najmniej 1 linii leczenia;
- niekwalifikowanie się chorego do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.

¹⁸ zdefiniowane jako odstęp między włączeniem do badania a datą odcięcia danych 30.11.2019 r.

¹⁹ zdefiniowane jako odstęp między włączeniem do badania dla danej linii terapeutycznej plus 44 mies.

Główne kryteria włączenia do badania *L-MIND* obejmowały: wiek >18 r.ż., histologicznie potwierdzone rozpoznanie DLBCL, chorobę nawrotową lub oporną na co najmniej 1 linię leczenia, brak kwalifikacji do chemioterapii wysokodawkowej i późniejszego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, stan sprawności ECOG 0-2. Szczegółowe kryteria włączenia do badania *L-MIND* przedstawiono w rozdziale 15.6.1.

Powyższe kryteria są zgodne z kryteriami kwalifikacji do Programu Lekowego B.12.FM. Populacja z badania *L-MIND* jest zatem w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji docelowej, a tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 15.6.

Tabela 7.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (Tafa-Len)	Komparator (R-GemOx, Pola-BR, CAR-T)
L-MIND	Jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)	Publikacja <i>Salles 2020</i> : mediana (IQR): 13,2 (7,3; 20,4) mies.; Publikacja <i>Duell 2021</i> : ≥35 mies.; Publikacja <i>Duell 2024</i> : mediana (95% CI): 44,0 (29,9; 57,0) mies.	Dorośli chorzy z opornym lub nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii, a następnie do auto HSCT.	Publikacja <i>Salles 2020</i> : Grupa badana: N= 81 Publikacja <i>Duell 2021</i> : Grupa badana: N= 81 Publikacja <i>Duell 2024</i> : Grupa badana: N= 80	Tafa-Len przez maksymalnie 12 cykli (każdy cykl po 28 dni), a następnie monoterapia Tafa do czasu progresji choroby. Tafa 12mg/kg i.v. przez ok. 2 godz. W cyklach 1-3 Tafa podawano w dniach 1., 8., 15. i 22., dodatkową dawkę nasycającą podawano w dniu 4. cyklu 1. Począwszy od cyklu 4., Tafa podawano co 14 dni, w dniu 1. i 15. Każdego cyklu. Len rozpoczynając od 25mg/ dobę po w dniach 1.-21. Każdego 28-dniowego cyklu.	Brak leczenia kontrolnego.
						Uwagi: Stosowano leczenie wspomagające w postaci premedykacji (jako profilaktyka reakcji związanych z infuzją dla Tafa), która obejmowała leki przeciwgorączkowe, blokery receptorów histaminowych (H1 i H2), glikokortykoidy i meperydynę.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (Tafa-Len)	Komparator (R-GemOx, Pola-BR, CAR-T)
RE-MIND2	Retrospektywne, obserwacyjne, z dopasowaniem kohort; Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do określenia ²⁰ Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NOS: Dobór próby:****, Porównywalność:** Punkt końcowy: ***	Minimum 6 mies.; Okno analizy dla kohorty Tafa-Len: maksymalny czas obserwacji 43,53 mies.; Okno analizy dla kohort obserwacyjnych: 1 338 dni (ok. 44 mies.);	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, leczeni ≥ 2 schematami leczenia ogólnoustrojowego (w tym ≥ 1 terapią zawierającą anty-CD20).	Publikacja Nowakowski 2022: Grupa badana: N=74 Grupa kontrolna: N=74 Publikacja Nowakowski 2023: Grupa badana: 1. Kohorta: N=24 2. kohorta: N=37 Grupa kontrolna: Pola BR: N=24 Grupa CAR-T: N=27	Tafa-Len	R-GemOx, Pola-BR, CAR-T*

*w badaniu oceniano również leczenie BR i R2, które nie stanowią komparatorów dla interwencji badanej w niniejszej analizie

²⁰ W klasyfikacji doniesień naukowych nie uwzględniono retrospektywnego badania obserwacyjnego. W badaniu *RE-MIND2* porównano wyniki na poziomie chorego z badania *L-MIND* w porównaniu z kohortami obserwacyjnymi dopasowanymi do danych na poziomie chorych leczonych ogólnoustrojowymi terapiami dla R/R DLBCL wymienionymi na liście NCCN/ESMO.

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 rozdziałach 15.6.1 oraz 15.6.2. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

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

Tabela 8.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja
	Badanie L-MIND, RE-MIND2
	Skuteczność
Odpowiedź na leczenie	W badaniu L-MIND <u>pierwszorzędowym punktem końcowym</u> był ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), natomiast w badaniu RE-MIND2 ORR stanowił <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. Ogólny wskaźnik odpowiedzi zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli CRR (wskaźnik odpowiedzi całkowitej) lub PRR (wskaźnik odpowiedzi częściowej), zgodnie z oceną niezależnej komisji, zgodnie z kryteriami odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej z 2007 r. dla chłoniaka złośliwego. Dodatkowo, w badaniu raportowano także SD (stabilizację choroby), progresję choroby (PD) oraz brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie. Ponadto, w badaniu L-MIND CRR analizowano w podgrupach chorych: • stosujących jedną linię terapii w wywiadzie; • stosujących ≥ 2 linie terapii w wywiadzie; • opornych na ostatnią stosowaną terapię; • z opornym lub nawrotowym DLBCL w wywiadzie. Dodatkowo w badaniu RE-MIND2 <u>drugorzędowym punktem końcowym</u> był wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CRR).
	Kierunek zmian: Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CRR, PRR), tym wyższa skuteczność leczenia. Interpretacja SD zależy od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CRR, PRR i PD). Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie. 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]. 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]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.

Punkt końcowy	Definicja
	Badanie <i>L-MIND</i> , <i>RE-MIND2</i>
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite (OS) stanowiło w badaniu <i>L-MIND</i> <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> , a w badaniu <i>RE-MIND2</i> stanowiło <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> . Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	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. Istotność kliniczna: Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiek 2014]. Jest 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]. Dla każdego punktu końcowego dotyczącego przeżycia jako MCID należy przyjąć wartość 0. Oznacza to, że każde wydłużenie przeżycia jest istotne klinicznie [Standfield 2012].
Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stanowiło w badaniu <i>L-MIND</i> oraz <i>RE-MIND2</i> <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> . Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	Kierunek zmian: Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu, tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: Przeżycie wolne od progresji choroby stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018]. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiek 2014]. Dla każdego punktu końcowego dotyczącego przeżycia jako MCID należy przyjąć wartość 0. Oznacza to, że każde wydłużenie przeżycia jest istotne klinicznie [Standfield 2012].
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) stanowił w badaniach <i>L-MIND</i> i <i>RE-MIND2</i> <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> .
	W badaniu <i>L-MIND</i> DOR zdefiniowano jako odstęp czasu między początkowym punktem czasowym odpowiedzi na leczenie (CRR lub PRR, w zależności od tego, który status zostanie zarejestrowany jako pierwszy) a pierwszą datą udokumentowania nawrotu postępującej choroby. W badaniu <i>RE-MIND2</i> DOR zdefiniowano jako czas pomiędzy datą pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na daną terapię, a datą zdarzenia zdefiniowaną jako pierwsza udokumentowana progresja choroby lub zgon. Kierunek zmian: Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: 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].

Punkt końcowy	Definicja
	Badanie L-MIND, RE-MIND2
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie jest powszechnym drugorzędowym punktem końcowym skuteczności we wczesnych fazach badań klinicznych w onkologii, gdy ORR jest pierwszorzędnym punktem końcowym [Weber 2022].
Profil bezpieczeństwa	
Bezpieczeństwo	W badaniu L-MIND częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych stanowiły <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. W badaniu RE-MIND2 <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> stanowiła częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Według <i>Cochrane Handbook</i> [Higgins 2024] 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. Związek z badanym lekiem: • 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. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): • 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. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie np. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. Kierunek zmian: Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.

Punkt końcowy	Definicja
	Badanie <i>L-MIND, RE-MIND2</i>
	Istotność kliniczna: Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. Stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

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

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy następujące badania:

- GO29365²¹ – badanie dla Pola-BR;
- Mounier 2013 – badanie dla R-GemOx.

Podsumowanie informacji przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Natomiast szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w rozdziale 15.6.4.

3.7.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

Badanie GO29365 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy II, porównującym Pola-BR z BR w monoterapii²², w którym udział brało łącznie 80 chorych, w tym 40 chorych w grupie Pola-BR.

Do badania kwalifikowano dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie ≥ 1 linią terapii ogólnoustrojowej DLBCL. Włączeni chorzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia komórek macierzystych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 30 miesięcy.

Badanie Mounier 2013 było wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem fazy II. Do badania włączono łącznie 49 dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie 1-2 liniami terapii ogólnoustrojowej DLBCL. Dodatkowo chorzy w wywiadzie mieli wcześniejsze leczenie chemioterapią antracyklinami $\pm$ rytuksymab oraz nie kwalifikowali się do leczenia wysokimi dawkami. Mediana okresu obserwacji wynosiła 65 miesięcy.

Włączone badania cechowała wysoka homogeniczność zarówno względem ich metodyki (badania długookresowe, porównywalna liczba włączonych chorych) jak i populacji chorych.

²¹ *ab konf Sehn 2018*, publikacja Sehn 2019

²² W badaniu w jednoramiennej kohorcie oceniano polatuzumab wedotyny z bendamustyną i obinutuzumabem oraz randomizowane grupy Pola-BR vs BR. W charakterystyce opisano grupy randomizowane będące przedmiotem zainteresowania.

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

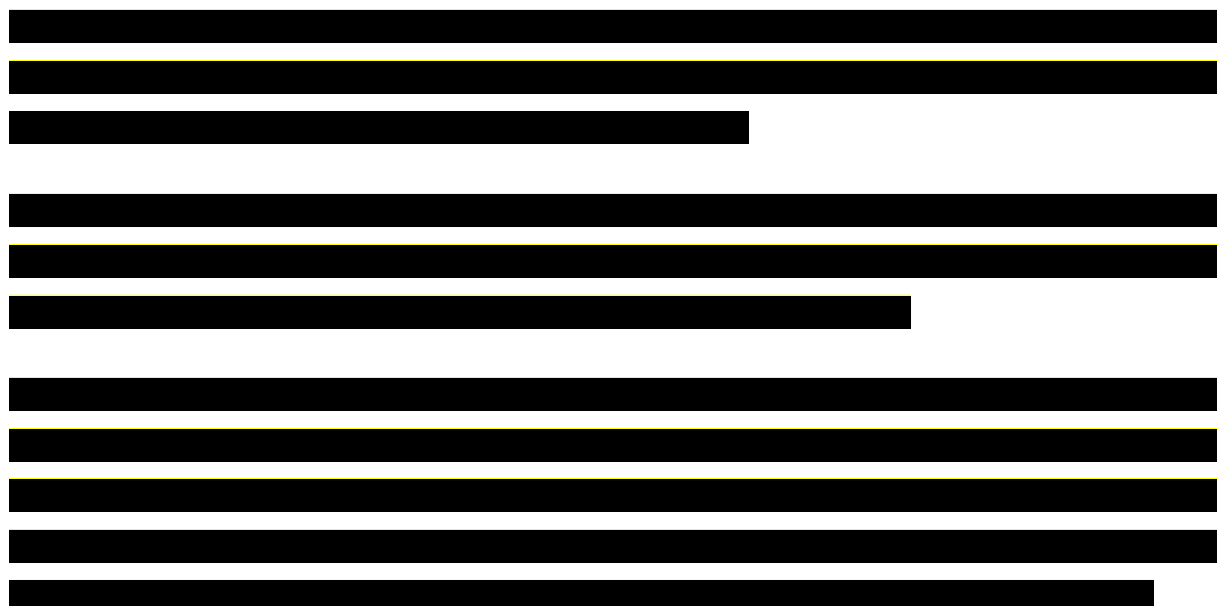
[REDACTED]

Badania dla CAR-T charakteryzowały się homogenicznością względem badania *L-MIND*. W związku z tym, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy MAIC w celu porównania terapii tafasytamabem i CAR-T.

3.7.4.2. Punkty końcowe

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

- OS;
- PFS;
- ORR;
- CRR.



Interpretacja i określenie istotności klinicznej oraz definicje dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1. oraz 15.6.4.4.

3.7.5. Badania pierwotne dla epkorytamabu

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie pierwotne *EPCORE NHL- 1* (publikacje *Thieblemont 2023*, *Thieblemont 2024*, *Phillips 2024*). Dokładną charakterystykę badania *EPCORE NHL-1* przedstawiono w załączniku 15.6.3.

3.7.5.1. Ocena homogeniczności badań *L-MIND* oraz *EPCORE NHL-1*

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję (Tafa-Len) z komparatorem (EPCO) podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. Na

podstawie przeprowadzonych przeglądów systematycznych zidentyfikowano badania jednoramienne dla obu leków:

- badanie *L-MIND* – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len w populacji chorych z R/R DLBCL;
- badanie *EPCORE NHL-1* – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EPCO w populacji chorych z R/R LBCL i DLBCL.

W celu oceny wykonalności powyższego porównania przeprowadzono ocenę homogeniczności ww. badań względem metodyki, okresów obserwacji, kryteriów włączenia i wykluczenia oraz charakterystyki wyjściowej chorych, a także definicji punktów końcowych.

W wyniku przeprowadzonej oceny homogeniczność stwierdzono, że istnieją znaczne różnice między badaniami *L-MIND* oraz *EPCORE NHL-1*, szczególnie w zakresie:

- liczby wcześniejszych terapii w wywiadzie;
- wcześniejszej ekspozycji chorych na terapię CAR-T;
- kryteriów włączenia i wykluczenia do badań;
- definicji pierwszorzędnego punktu końcowego.

Szczegółowe omówienie źródeł heterogeniczności między badaniami przedstawiono poniżej.

Liczba wcześniejszych terapii w wywiadzie

Analiza danych demograficznych w badaniach *L-MIND* i *EPCORE NHL-1* ujawniła znaczne różnice w zakresie przebytych przez chorych terapii. Kluczową różnicę stanowi liczba wcześniejszych linii leczenia. W badaniu *L-MIND* większość chorych (92,6%) przed przystąpieniem do badania była leczona maksymalnie 2 liniami terapii, natomiast w badaniu *EPCORE NHL-1* jedynie 30,2% chorych otrzymało uprzednio 2 terapie (nie włączano chorych z 1 linią terapii w wywiadzie). Co istotne, w badaniu *EPCORE NHL-1* uczestniczyli chorzy bardziej obciążeni poprzednim leczeniem tj. z większą liczbą wcześniejszych terapii – aż 69,8% chorych w badaniu *EPCORE NHL-1* otrzymywało leczenie 3. lub 4. linii podczas gdy w badaniu *L-MIND* odsetek ten wynosił jedynie 7,4%.

Tak znaczne różnice w liczbie uprzednich linii terapii, które są kluczowe ze względu na charakter choroby, jednoznacznie uniemożliwiają bezpośrednie porównanie wyników tych badań. Ponadto porównanie charakterystyk chorych leczonych wcześniej 2 liniami terapii również jest niewykonalne, ze względu na brak danych demograficznych dla tej podgrupy

chorych w badaniu *EPCORE NHL-1*. Dodatkowo, w badaniu *L-MIND* nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych na ≥ 3 linii leczenia, co uniemożliwia porównanie ze zbieżną populacją chorych z badania *EPCORE NHL-1*. Należy zaznaczyć, że do badania *L-MIND* włączano chorych z DLBCL nawrotowym lub opornym na co najmniej 1, ale nie więcej niż 3. linie leczenia systemowego.

Dodatkowo, co istotne, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, populację docelową dla Tafa-Len stanowią głównie chorzy

Populacja chorych kwalifikowanych do badania *EPCORE NHL-1* odzwierciedla więc tylko częściowo populację chorych, w której głównie stosowany jest Tafa-Len.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie populacji chorych pod względem liczby wcześniejszych terapii w wywiadzie.

Tabela 9.
Porównanie populacji pod względem liczby uprzednich terapii w wywiadzie

Badanie	Podział chorych na R/R DLBCL ze względu na wcześniejszą liczbę linii leczenia			
	1L	2L	3L	4L+
<i>L-MIND</i> N=81	40 (49,4%)	35 (43,2%)	5 (6,2%)	1 (1,2%)
<i>EPCORE NHL-1</i> N=139	0 (0,0%)	42 (30,2%)	45 (32,4%)	52 (37,4%)

Wcześniejsza ekspozycja chorych na terapię CAR-T

W badaniu *EPCORE NHL-1* uczestniczyli chorzy, którzy na wcześniejszych liniach leczenia stosowali terapię CAR-T – wśród chorych z DLBCL raportowano terapię CAR-T w wywiadzie u ok. 38% chorych. Z kolei kryterium wykluczenia chorych z badania *L-MIND* obejmowało leczenie terapią anty-CD19. Można zatem wnioskować, że w badaniu *L-MIND* nie uczestniczyli chorzy, którzy leczeni byli wcześniej terapią CAR-T (Axi-cel, Tisa-cel).

Kwalifikacja chorych leczonych wcześniej terapiami CAR-T w badaniu *EPCORE-NHL-1* i brak takich chorych w badaniu *L-MIND* stanowi istotne źródło heterogeniczności między badaniami. Populacja w badaniu *EPCORE NHL-1*, która obejmowała chorych na ≥ 3 . linii leczenia oraz

stosunkowo wysoki odsetek chorych przyjmujących wcześniej terapię CAR-T jest wysoce heterogeniczna względem populacji chorych z badania *L-MIND*.

Dodatkowo warto zaznaczyć, że miejsce terapeutyczne Tafa-Len obejmuje obecnie głównie chorych [REDACTED]

[REDACTED] Populacja chorych z badania *EPCORE NHL-1* nie jest zatem reprezentatywna dla populacji, w której stosowany jest Tafa-Len.

Rasa

Heterogeniczność między badaniami *L-MIND* i *EPCORE NHL-1* zidentyfikowano także w odniesieniu do rasy chorych. W badaniu *EPCORE NHL-1* chorzy z DLBCL rasy białej stanowili mniej niż połowę chorych, z kolei w badaniu *L-MIND* prawie 90% chorych należała do rasy białej. Różnice w pochodzeniu etnicznym chorych mogą mieć wpływ na interpretację wyników badań. 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]. Różnice w rasie chorych w badaniach *L-MIND* i *EPCORE NHL-1* stanowią więc ważne źródło heterogeniczności i mogą mieć wpływ na wiarygodność porównywanych wyników.

Oporność na wcześniejsze terapie

W badaniu *EPCORE NHL-1* większość badanych chorych cechowała pierwotna oporność na leczenie, podczas gdy w badaniu *L-MIND* chorzy z pierwotną opornością na leczenie stanowili tylko 18,5% chorych²³. Dodatkowo w badaniu *EPCORE NHL-1* uczestniczyło prawie dwukrotnie więcej chorych z opornością na ostatnią terapię w wywiadzie.

Warto zaznaczyć, że heterogeniczność między badaniami związana z opornością na leczenie może wynikać głównie z różnic w liczbie wcześniej przyjmowanych terapii. Jak wskazano powyżej, w badaniu *EPCORE NHL-1* odsetek chorych z ≥ 3 liniami leczenia w wywiadzie

²³ W badaniu *L-MIND* chorzy z pierwotną opornością na leczenie zostali wykluczeni z badania, jednak zmiana definicji w trakcie badania umożliwiła włączenie niektórych chorych

obejmował aż 70% chorych. Należy podkreślić że u bardziej przeleczonych chorych rokowanie jest gorsze, a skuteczność terapii może zmniejszać się z każdą kolejną linią terapii.

Okres obserwacji

Badania charakteryzuje heterogeniczność pod względem okresów obserwacji. Mediana okresu obserwacji dla końcowej DCO w badaniu *L-MIND* wyniosła 44 mies. podczas gdy w badaniu *EPCORE NHL-1* w populacji chorych z DLBCL wyniosła 25,2 mies. Próba wykonania porównania pośredniego w oparciu o w/w okresy obserwacji byłaby więc obarczona dużym ryzykiem błędu.

Warto przy tym zaznaczyć, że wiarygodna ocena OS i PFS stanowiących preferowane i istotne klinicznie punkty końcowe badań onkologicznych wymaga długiego okresu obserwacji w przypadku OS oraz krótszego czasu obserwacji w przypadku PFS. Dodatkowo w przypadku krótkiego okresu obserwacji wykorzystuje się zastępcze (surogatywne) punkty końcowe. Dodatkowo zarówno dla oceny OS jak i PFS kluczowe jest precyzyjne określenie czasu, który upłynął od momentu przystąpienia chorego do badania do momentu wystąpienia odpowiednio zgonu lub progresji choroby [Władysiuk 2014, Fendler 2011, Raport HTAR-HTAA 2022]. Co istotne, w czasie dłuższego okresu obserwacji, możliwe jest „wychwycenie” większej ilości zdarzeń, które informują o skuteczności leczenia (np. nawrót choroby, zgon) oraz o bezpieczeństwie. Rozbieżny okres obserwacji w badaniach może mieć więc wpływ na interpretację wyników dla punktów końcowych, które są zmienne w czasie.

Definicje punktów końcowych

Heterogeniczność między ocenianymi badaniami zaobserwowano również w definicji pierwszorzędnego punktu końcowego, jaki stanowił ORR. W badaniu *L-MIND*, ORR oceniano zgodnie z kryteriami odpowiedzi IWRC z 2007 r., z kolei w badaniu *EPCORE NHL-1* zastosowano kryteria oceny Lugano 2014. Warto zaznaczyć, że kryteria Lugano 2014 zapewniają dokładniejszą ocenę odpowiedzi dzięki wykorzystaniu do oceny PET-CT, co zmniejsza ryzyko błędnego zaklasyfikowania chorego do CR lub PR. Dodatkowo kryteria Lugano 2014 mogą precyzyjniej rozróżniać chorobę aktywną od resztkowych zmian bliznowatych w porównaniu z kryteriami IWRC z 2007 r. [Barrington 2014]. Omówione różnice w kryteriach oceny odpowiedzi mogą więc wpływać na wyniki badań klinicznych, co z kolei może prowadzić do trudności w interpretacji wyników pośrednich porównań między badaniami.

Podsumowując, badania *L-MIND* i *EPCORE NHL-1* znacznie różnią się pod względem charakterystyki badanych chorych, kryteriów włączenia i wykluczenia z badania czy definicji pierwszorzędnego punktu końcowego. Różnice te wpływają na istotną heterogeniczność między badaniami, która uniemożliwia wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego za pomocą analizy MAIC oraz wnioskowania na podstawie porównania o charakterze jakościowym (zestawienie wyników z badań).

Zestawienia danych, na podstawie których dokonano oceny homogeniczności badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *L-MIND* oraz *EPCORE NHL-1*

Cecha			Porównywane badania ²⁴		
			<i>L-MIND</i> (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)		<i>EPCORE NHL-1</i> (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024) ²⁵
			Tafa-Len		EPCO
			DCO: 30.11.2018, DCO: 30.10.2020	DCO: 14.11.2022	DCO: 21.04.2023 (chorzy z DLBCL) ²⁶
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych		81	80	139
	Mężczyźni, n (%)		44 (54,3)	43 (53,8)	85 (61,2)
	Wiek, mediana [lata]		DCO: 30.11.2018: 72 (IQR: 62; 76) DCO: 30.10.2020: 72 (zakres:41; 86)	72,0 (zakres: 41,0; 86,0)	66 (zakres: 22; 83)
	Rasa biała, n (%)		72 (88,9)	b/d	68 (48,9)
	Czas od pierwszego rozpoznania DLBCL		Mediana (IQR) [mies.]: 26,9 (17; 51)	b/d	Mediana (zakres) [lata]: 1,6 (0,0; 28,4)
	Stadium wg Ann Arbor w czasie badań przesiewowych, n (%)	I lub II	20 (24,7)	20 (25,0)	35 (25,2)
		III lub IV	61 (75,3)	60 (75,0)	104 (74,8)
	Stan sprawności ECOG, n (%)	0	29 (35,8)	b/d	67 (48,2)
		1	45 (55,6)	b/d	67 (48,2)

²⁴ Pogrubione dane w tabeli oznaczają źródło heterogeniczności między badaniami *L-MIND* i *EPCORE NHL-1*

²⁵ faza II badania, chorzy z DLBCL przyjmujący EPCO w dawce zgodnej z *ChPL Tepkinly*®

²⁶ przedstawiono wyłącznie dane demograficzne dla podgrupy chorych z DLBCL z publikacji *Thieblemont 2024*

Cecha			Porównywane badania ²⁴		
			L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)		EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024) ²⁵
			Tafa-Len		EPCO
			DCO: 30.11.2018, DCO: 30.10.2020	DCO: 14.11.2022	DCO: 21.04.2023 (chorzy z DLBCL) ²⁶
	Wynik IPI podczas badania przesiewowego, n (%)	2	7 (8,6)	b/d	5 (3,6)
		0-2 ²⁷	40 (49,4)	40 (50,0)	55 (39,6)
		3-5 ²⁸	41 (50,6)	40 (50,0)	83 (59,7)
		Nieznany	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
		Nie dotyczy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Linie leczenia ogólnoustrojowego w wywiadzie	Ogółem	Mediana (zakres): 2 (1; 4)	b/d	Mediana (zakres): 3 (2; 11)
		1, n (%)	40 (49,4)	40 (50,0)	0 (0,0)
		2, n (%)	35 (43,2)	34 (42,5)	42 (30,2)
		3, n (%)	5 (6,2)	5 (6,3)	45 (32,4)
		≥4, n (%)	1 (1,2)	1 (1,3)	52 (37,4)
	Terapia anty-CD20 w wywiadzie, n (%)		81 (100,0)	80 (100,0)	139 (100,0)
	Terapia antracyklinami w wywiadzie, n (%)		81 (100,0)	80 (100,0)	137 (98,6)
	Terapia CAR-T w wywiadzie, n (%)		0 (0,0) ²⁹	0 (0,0) ²⁹	53 (38,1)

²⁷ niskie i umiarkowane ryzyko

²⁸ umiarkowane wysokie i wysokie ryzyko

²⁹ zgodnie z kryteriami kwalifikacji, do badania L-MIND nie włączano chorych z terapią CAR-T w wywiadzie

Cecha			Porównywane badania ²⁴		
			L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)		EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024) ²
			Tafa-Len		EPCO
			DCO: 30.11.2018, DCO: 30.10.2020	DCO: 14.11.2022	DCO: 21.04.2023 (chorzy z DLBCL) ²⁶
	Pierwotna oporność na leczenie, n (%)	Tak	15 (18,5)	15 (18,8) ³⁰	81 (58,3)
		Nie	66 (81,5)	65 (81,3)	58 (41,7)
	Oporność na ostatnią terapię w wywiadzie, n (%)	Tak	36 (44,4)	35 (43,8)	114 (82,0)
		Nie	45 (55,6)	45 (56,3)	25 (18,0)
	Auto-HSTC w wywiadzie, n (%)	Tak	9 (11,1)	9 (11,3)	26 (18,7)
		Nie	72 (88,9)	71 (88,8)	113 (81,3)
Metodyka badania			prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II		jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy I/ II
Liczba ośrodków			35 szpitali uniwersyteckich i lokalnych (Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania i USA)		faza II: 54 ośrodki (Azja, Europa, Ameryka Północna, Australia)
Ocena w skali NICE			7/8		8/8
Okres obserwacji			DCO: 30.11.2018, mediana (IQR): 13,2 (7,3; 20,4) mies. DCO: 30.10.2020: ≥35 mies.	Mediana (95% CI): 44,0 (29,9; 57,0) mies.	DCO: 21.04.2023: mediana (95% CI): 25,1 mies. (24,0; 26,0)
	Wiek		≥18 r.ż.		≥18 r.ż.

³⁰ chorzy z pierwotną chorobą oporną na leczenie wykazywali odpowiedź trwającą 3-6 miesięcy po terapii 1. linii

Cecha		Porównywane badania ²⁴	
		L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)	EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024) ²⁵
		Tafa-Len	
		DCO: 30.11.2018, DCO: 30.10.2020	DCO: 14.11.2022
Kryteria włączenia do badania	Rozpoznanie	- histologicznie potwierdzone rozpoznanie DLBCL (w tym transformowany chłoniak indolentny z następowym nawrotem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B); - choroba nawrotowa lub oporna na leczenie 1.-3. schematów leczenia ogólnoustrojowego (z ≥ 1 terapią anty-CD20)	Nawracający lub oporny na leczenie CD20+ dojrzały B-NHL zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 lub klasyfikacją WHO 2008; - chłoniak rozlany z dużych komórek B³¹ DLBCL (<i>de novo</i> lub transformowany ze wszystkich podtypów indolentnych, w tym transformacja Richtera); - inny chłoniak nieziarniczy z komórek B o większej złośliwości, w co najmniej stadium II: HGBCL, PMLBCL, FL3B.
	Definicja choroby opornej na leczenie	Chorobę oporną na leczenie definiowano jako progresję choroby zgodnie z kryteriami odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej, wykazującą mniej niż częściową odpowiedź lub nawrót choroby lub progresję w okresie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia terapii 1. linii, lub wykazującą mniej niż częściową odpowiedź na ostatnio stosowaną terapię ogólnoustrojową	Chorobę oporną na leczenie zdefiniowano jako chorobę, która uległa progresji w trakcie leczenia lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia leczenia.
	Definicja choroby nawrotowej	Nawrót choroby zdefiniowano jako pojawienie się nowych zmian lub zwiększenie rozmiaru $\geq 50\%$ wcześniej zajętych miejsc od	Nawracająca choroba została zdefiniowana jako choroba, która nawróciła ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

³¹ chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B z podwójną lub potrójną rearanżacją genów (technicznie sklasyfikowany w WHO 2016 jako chłoniak z dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości, z translokacją MYC, BCL2 i/lub BCL6); inne chłoniaki z podwójną lub potrójną rearanżacją genów nie kwalifikują się

Cecha		Porównywane badania ²⁴	
		L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)	EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024) ²⁵
		Tafa-Len	
		DCO: 30.11.2018, DCO: 30.10.2020	DCO: 14.11.2022 DCO: 21.04.2023 (chorzy z DLBCL) ²⁶
		nadiru po ostatniej terapii ogólnoustrojowej zgodnie z kryteriami odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej z 2007 r.	
	Liczba wcześniejszych linii leczenia w wywiadzie	Leczenie 1.-3. liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej (w tym z ≥1 terapią anty-CD20)	Leczenie ≥2 liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym ≥1 terapią zawierającą mAb anty-CD20.
	Stan ECOG	ECOG 0-2	ECOG 0-2.
	Kwalifikacja do ASCT	Brak kwalifikacji do chemioterapii wysokodawkowej i późniejszego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych m.in. ze względu na wiek, choroby współistniejące, chemooporność, odmowę chorego.	Brak powodzenia leczenia ASCT lub brak kwalifikacji do ASCT ze względu na wiek, stan sprawności w skali ECOG, choroby współistniejące i/ lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie.
Kryteria wykluczenia z badania		• każdy inny typ histologiczny chłoniaka; • DLBCL z podwójną lub potrójną rearanżacją genów, jeśli znany w wywiadzie (jednoczesne wykrycie MYC z lokalizacją tranzykcji BCL2 lub BCL6 [lub obu]); • leczenie terapią anty-CD19 lub lekami immunomodulującymi, takimi jak talidomid lub lenalidomid w wywiadzie; • pierwotny oporny na leczenie DLBCL, definiowany jako brak odpowiedzi lub progresja w czasie leczenia lub w czasie 6 miesięcy od terapii 1. linii³²;	• rozpoznanie pierwotnego chłoniaka OUN (lub rozpoznane zajęcie OUN) lub nowotwór złośliwy w wywiadzie lub obecny nowotwór złośliwy inny niż dla kryteriów włączenia; • leczenie za pomocą terapii CAR-T w czasie 30 dni lub ASCT w czasie 100 dni przed podaniem pierwszej dawki EPCO;

³² do czasu zmiany protokołu (wprowadzonej 27.06.2016 r.) tylko chorzy, u których choroba nawróciła w czasie 3 miesięcy od poprzedniego schematu leczenia zawierającego anty-CD20, byli definiowani jako pierwotnie oporni na leczenie i wykluczani. W związku z tym chorzy z nawrotem lub progresją choroby między 3. a 6. miesiącem leczenia 1. linii byli rekrutowani przed zmianą protokołu i uznawani za chorych z pierwotną opornością na leczenie zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi chłoniaka z komórek B

Cecha		Porównywane badania ²⁴	
		L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)	EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024) ²⁵
		Tafa-Len	
		DCO: 30.11.2018, DCO: 30.10.2020	DCO: 14.11.2022
		• nowotwory złośliwe w wywiadzie inne niż DLBCL, o ile chory nie był wolny od choroby przez ≥5 lat; • seropozytywność w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B lub C oraz seropozytywność w kierunku wirusa HIV lub HIV w wywiadzie; • zajęcie OUN; • dowody klinicznie lub informacje w wywiadzie o istotnej chorobie układu krążenia, OUN lub innej choroby ogólnoustrojowej, która wykluczałaby lub utrudniała udział w badaniu.	• klinicznie istotna choroba serca³³, przewlekłe trwające zakażenie, choroby lub leczenie powodujące immunosupresję³⁴ lub napady padaczkowe wymagające leczenia; • allo-SCT lub przeszczepienie narządu mięszkowego w wywiadzie; • terapia badanym specyficznym przeciwciałem ukierunkowanym na CD3 i CD20 w wywiadzie; • kwalifikujący się do leczenia intensywną terapią ratunkową, a następnie wysokodawkową chemioterapią z ratunkowym przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.
Definicje głównych punktów końcowych	ORR	ORR zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli CR lub PR, zgodnie z oceną niezależnej komisji, zgodnie z kryteriami odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej z 2007 r. dla chłoniaka złośliwego.	
		ORR zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli CR lub PR. ORR określono według kryteriów Lugano 2014 zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC).	

³³ w tym: wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub krwotoku śródczaszkowego w czasie 6 miesięcy od podpisania formularza świadomej zgody, a także zastoinowej niewydolności serca (stopień 3-4 według klasyfikacji NYHA)

³⁴ dozwolone było stosowanie prednizolonu w niskiej dawce (≤10 mg/dobę) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub podobnych schorzeń

Cecha		Porównywane badania ²⁴	
		L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)	EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024) ²⁵
		Tafa-Len	
		DCO: 30.11.2018, DCO: 30.10.2020	DCO: 14.11.2022
	DOR	DOR zdefiniowano jako odstęp czasu między początkowym punktem czasowym odpowiedzi na leczenie (CR lub PR, w zależności od tego, który status zostanie zarejestrowany jako pierwszy) a pierwszą datą udokumentowania nawrotu lub progresji choroby.	
	PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	
	OS	Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	
Leczenie wspomagające		Premedykacja (jako profilaktyka reakcji związanych z infuzją dla Tafa) obejmowała leki przeciwgorączkowe, blokery receptorów histaminowych (H1 i H2), glikokortykoidy i meperydynę. Nie stosowano początkowego leczenia obniżającego poziom limfocytów B. Podczas cyklu 1 profilaktyka zespołu uwalniania cytokin (CRS) obejmowała prednizolon w dawce 100 mg p.o. (lub odpowiednik i.v.) podawany 30-120 minut przed każdą dawką EPCO (raz na dobę w dniach 1-4 dla dawki początkowej, raz na dobę w dniach 8-11 dla dawki pośredniej, raz na dobę w dniach 15-18 dla pierwszej pełnej dawki i raz na dobę w dniach 22-25 dla drugiej pełnej dawki). Dodatkowo podawano difenhydraminę w dawce 50 mg p.o. lub i.v. (lub jej odpowiednik) oraz	

Cecha	Porównywane badania ²⁴		
	<i>L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)</i>		<i>EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024)²⁵</i>
	Tafa-Len		EPCO
	DCO: 30.11.2018, DCO: 30.10.2020	DCO: 14.11.2022	DCO: 21.04.2023 (chorzy z DLBCL) ²⁶
			acetaminofen w dawce 650-1000 mg p.o. raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1. Jeśli CRS $\geq$ 2. stopnia wystąpił po czwartym podaniu EPCO w cyklu 1, kortykosteroidy podawano razem z EPCO przez 4 dni lub do ustąpienia CRS.

3.7.6. Badania pierwotne dla glofitamabu

W wyniku pierwotnego przeglądu systematycznego przedstawionego w publikacji *Cordoba 2022*, odnaleziono i uwzględniono w analizie MAIC badanie *Dickinson 2022*. W wyniku przeprowadzonej aktualizacji nie zidentyfikowano nowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Podsumowanie informacji dotyczących badania *Dickinson 2022* przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Szczegółowa charakterystyka znajduje się w rozdziale 15.6.4.

3.7.6.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

Badanie *Dickinson 2022* jest wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem II fazy, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo glofitamabu stosowanego w monoterapii. Analizowaną w badaniu populację stanowili chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 12,6 mies. [Dickinson 2022].

W badaniu chorzy byli analizowani w dwóch podgrupach: w kohorcie głównej oraz kohorcie kluczowej³⁵.

Zarówno badanie *Dickinson 2022* jak i *L-MIND* jest otwartym, jednoramiennym badaniem II fazy, przeprowadzonym w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL. Do badania *Dickinson 2022* włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia. Około 18% chorych otrzymało wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych. Natomiast do badania *L-MIND* włączano chorych, którzy nie kwalifikowali się do wysokodawkowanej chemioterapii, a następnie do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Dla badania *L-MIND* dostępne były wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Warto jednak podkreślić, że z obu badań dostępne były również wyniki dla zbliżonych okresów obserwacji. Dodatkowo zarówno badanie *Dickinson 2022* jak i *L-MIND*

³⁵podgrupa populacji ocenionej w ramach analizy głównej, z której wykluczono 7 chorych z wcześniejszej części badania oraz 40 chorych, którzy otrzymywali premedykację deksametazonem. W analizie MAIC uwzględniono chorych z kohorty głównej.

oceniało skuteczność analizowanych interwencji w ramach punktów końcowych, takich jak wskaźniki odpowiedzi na leczenie (ORR, CRR), PFS oraz OS.

W związku z różnicami dotyczącymi metodologii i populacji chorych homogeniczność badań określono jako umiarkowaną.

Do analizy MAIC włączono podgrupę chorych stosujących GLOF liczącą 98 chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL dla której przeprowadzono dopasowanie względem kohorty stosującej Tafa-Len (N=81). W celu lepszego dopasowania populacji, z kohorty stosującej glofitamab wyłączono chorych na HGBCL oraz PMBCL, a także chorych stosujących >3 linie leczenia w wywiadzie [AKL Columvi 2024, Dickinson 2022].

3.7.6.2. Punkty końcowe

W porównaniu pośrednim MAIC oceniającym terapię GLOF vs Tafa-Len poddano analizie punkty końcowe: PFS, OS, ORR, DOR oraz CRR [AWA Columvi 2024].

Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie MAIC z badań *Dickinson 2022* i *L-MIND* były zbieżne. Różnice raportowano w zakresie kryteriów na podstawie których oceniana była odpowiedź na leczenie – w badaniu *Dickinson 2022* zastosowano kryteria Lugano z 2014 roku, natomiast w badaniu *L-MIND* zastosowano kryteria ICR z 2007 r. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 15.6.4.4.

3.7.7. Badania pierwotne dla lonkastuksymabu tezyryny

W ramach przeglądu systematycznego [REDACTED]
[REDACTED] badanie *LOTIS-2* (Caimi 2021).

Podsumowanie informacji dotyczących badania *LOTIS-2* (Caimi 2021) przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Natomiast szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w rozdziale 15.6.4

3.7.7.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

Badanie *LOTIS-2* było wieloośrodkowym, międzynarodowym, jednoramiennym, otwartym, badaniem fazy II, 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.

Do badania włączono 145 chorych w wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem R/R DLBCL obejmującym następujące podtypy histologiczne: DLBCL NOS u 127 chorych, HGBCL z rearanżacją *MYC* i *BCL2* i/lub *BCL6* u 11 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. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,8 miesięcy.

Badania *LOTIS-2* i *L-MIND* były badaniami jednoramiennymi fazy II. Mediana okresu obserwacji w badaniu *LOTIS-2* była krótsza niż w badaniu *L-MIND*. Populacja chorych włączonych do obu badań cechuje wysoka homogeniczność. Włączano chorych powyżej 18 r.ż., w obu badaniach odnotowano nieznaczną przewagę mężczyzn. Badania obejmowały jednak zróżnicowaną liczbę chorych – do badania *L-MIND* włączono 81 chorych, natomiast do badania *LOTIS-2* 145 chorych.

Sposób potwierdzenia rozpoznania chłoniaka był podobny w obydwu badaniach. W *LOTIS-2* wymagane było patologiczne rozpoznanie, natomiast do badania *L-MIND* włączano chorych z potwierdzonym histologicznie DLBCL. Ponadto oba badania obejmowały chorych z chorobą oporną lub nawrotową. Do badań włączano chorych z wynikiem ECOG PS 0-2.

W obu badaniach przedstawiono histologię DLBCL. W badaniach *LOTIS-2* przedstawiono odsetek chorych z DLBCL z podwójną lub potrójną rearanżacją genów, natomiast w badaniu *L-MIND* cecha ta stanowiła kryterium wykluczenia³⁶.

Między badaniami zaobserwowano dużą heterogeniczność w przypadku liczby wcześniejszych linii terapii. Do badania *LOTIS-2* włączano chorych po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego, natomiast do badania *L-MIND* kwalifikowani byli chorzy po co najmniej 1 linii leczenia. Należy zaznaczyć, że liczba wcześniejszych linii leczenia ma wpływ na kondycję i stan badanych chorych i może mieć wpływ na interpretację wyników.

³⁶ W związku z tym przyjęto, że liczba chorych z DLBCL z podwójną lub potrójną rearanżacją w badaniu *L-MIND* wyniosła 0 (0,0%)

Badania były zróżnicowane pod względem podejścia do stosowania chemioterapii oraz obecności przeszczepienia komórek macierzystych w wywiadzie. Z badania *LOTIS-2* wykluczono chorych, którzy otrzymali chemioterapię w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania, podczas gdy do badania *L-MIND* włączono chorych, których nie zakwalifikowano do chemioterapii wysokodawkowej. Badanie *LOTIS-2* dopuszczało chorych z wcześniejszym przeszczepieniem, ale wykluczało chorych z auto-HSCT w czasie 30 dni lub allo-HSCT w czasie 60 dni przed rozpoczęciem badania. Do badania *L-MIND* włączono natomiast chorych, którzy nie kwalifikowali się do auto-HSCT.

Tabele zawierające szczegółową charakterystykę wszystkich badań włączonych do analizy MAIC, stanowiącą równocześnie ocenę homogeniczności zaprezentowano w załączniku (rozdział 15.6.4).

3.7.7.2. Punkty końcowe

[REDACTED]

Definicje punktów końcowych w badaniach *L-MIND* oraz *LOTIS-2* były zbieżne. Różnice raportowano w zakresie kryteriów na podstawie których oceniana była odpowiedź na leczenie – w badaniu *LOTIS-2* zastosowano kryteria Lugano z 2014 roku, natomiast w badaniu *L-MIND* zastosowano kryteria ICR z 2007 r. Szczegółowy opis punktów końcowych [REDACTED] z badania *LOTIS-2* (Caimi 2021) znajduje się w rozdziale 15.6.4.4.

3.8. Ekstrakcja danych

3.8.1. L-MIND

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Minjuvi®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5.1. W analizie uwzględniono następujące kluczowe punkty końcowe:
 - odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, estymowany odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie);
 - przeżycie całkowite (częstość występowania zgonu, czas przeżycia całkowitego, estymowany odsetek chorych z przeżyciem całkowitym);
 - przeżycie wolne od progresji choroby (częstość występowania progresji choroby lub zgonu, czas przeżycia wolnego od progresji choroby, estymowany odsetek chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby);
 - profil bezpieczeństwa;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 15.10);
- wyniki w podgrupach w zależności od linii terapii (chorzy na 2. linii lub chorzy na ≥ 2 . linii) zaprezentowano w postaci tabelarycznej dla najdłuższej DCO: 14.11.2022 dla każdego ocenianego punktu końcowego (ORR, CRR, PRR, OS, PFS). Wyniki w podgrupach w zależności od linii terapii dla DCO: 30.11.2018 oraz DCO: 30.10.2020 zaprezentowano w załączniku 15.1;
- w raporcie uwzględniono wyniki skuteczności dla trzech dat odcięcia: 30.11.2018 (analiza pierwotna), 30.10.2020 oraz 14.11.2022 (analiza końcowa). Data odcięcia DCO: 14.11.2022 obejmuje wyniki dla najdłuższego, dostępnego okresu obserwacji. Wyniki

bezpieczeństwa przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (DCO: 14.11.2022) – dla AESI wyniki uzupełniono dodatkowo o DCO: 30.10.2020³⁷;

- dane skuteczności i bezpieczeństwa dla daty odcięcia DCO: 14.11.2022 z badania *L-MIND* ekstrahowano w oparciu o publikację *L-MIND (Duell 2024)*. Dane skuteczności dla daty odcięcia DCO: 30.10.2020 z badania *L-MIND* ekstrahowano w oparciu o publikację *L-MIND (Duell 2021)*, dla daty odcięcia DCO: 30.11.2018 w oparciu o publikację *L-MIND (Salles 2020)*;
- odpowiedź na leczenie została oceniona przez centralną niezależną komisję (ICR) lub przez badacza. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie odpowiedź na leczenie wg ICR (odpowiedź na leczenie wg badacza była zbieżna z oceną wg ICR);
- dla danych dychotomicznych (odsetek chorych z odpowiedzią, PFS, OS) odstąpiono od ekstrakcji przedziałów ufności (95% CI);
- wykresy ekstrahowano wyłącznie dla najdłuższej DCO: 14.11.2022;
- nie ekstrahowano farmakokinetycznych i farmakodynamicznych punktów końcowych;
- danych z wykresów nie odczytywano samodzielnie, ze względu na ryzyko błędu.

3.8.2. RE-MIND2

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Minjuvi®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5.1. W analizie uwzględniono następujące kluczowe punkty końcowe:
 - odpowiedź na leczenie: wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR), wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CRR), czas trwania odpowiedzi (DOR);
 - przeżycie całkowite (OS);
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- ekstrahowano końcowe wyniki analizy porównawczej (wyniki w postaci HR oraz RD). Odstąpiono od ekstrakcji wyników w postaci median dla poszczególnych terapii

³⁷ analizę uzupełniono dodatkowo o AESI dla DCO: 30.10.2020 przedstawione w publikacji *Duell 2021* ze względu na ograniczone dane dla tego punktu końcowego dla DCO:14.11.2022 przedstawione w publikacji *Duell 2024*

3.8.3. Analiza MAIC

[illegible]

[illegible]

³⁸ dane z publikacji *Duell 2021* wykorzystano wyłącznie do porównania GLOF vs Tafa-Len

4. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

4.1. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych dla Tafa-Len

4.1.1. Badanie *L-MIND*

Wielkość próby została określona na podstawie wcześniejszych badań dotyczących monoterapii tafasytamabem i lenalidomidem. Przyjęto założenie, że leczenie skojarzone może zwiększyć odsetek OR z 20% (dla monoterapii) do 35% (dla terapii skojarzonej). Wielkość próby obejmująca 73 chorych umożliwiła uzyskanie 85% mocy statystycznej, aby osiągnąć dwustronny poziom istotności 0,05. Analiza oceniająca aktywność przeciwnowotworową obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zarówno tafasytamabu, jak i lenalidomidu. Analiza bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków. Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano, gdy wszyscy chorzy ukończyli co najmniej 12-miesięczną obserwację. Zarówno w przypadku pierwszorzędowych jak i drugorzędowych punktów końcowych zastosowano statystyki opisowe w celu podsumowania wskaźników odpowiedzi, wskaźników kontroli choroby i bezpieczeństwa. Przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite oraz czas trwania odpowiedzi przeanalizowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Mediana czasu obserwacji dla PFS i OS obliczono przy użyciu odwrotnej metody Kaplana-Meiera. Chorzy, u których nie przeprowadzono oceny odpowiedzi po przystąpieniu do badania, zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie. Analiza została przeprowadzona przy użyciu oprogramowania SAS (wersja 9.4 lub nowsza).

4.1.2. Badanie *RE-MIND2*

Dane do badania *RE-MIND2* zostały zebrane z elektronicznych kart medycznych chorych leczonych w ośrodkach badawczych (szpitale akademickie, szpitale publiczne i prywatne kliniki) wybranych na podstawie kompletności informacji i liczby chorych na R/R DLBCL.

Chorzy leczeni w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej i spełniający kryteria włączenia do badania *RE-MIND2* zostali następnie dopasowani do populacji chorych z badania *L-MIND*. Populację dopasowano uwzględniając istotne klinicznie czynniki prognostyczne.

W ramach analizy głównej, dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx kohorty zostały zrównoważone przy użyciu dziewięciu zmiennych, z kolei dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR oraz Tafa-Len vs CAR-T zastosowano sześć zmiennych (miało to na celu uwzględnienie jak największej liczby cech chorych, przy jednoczesnym zachowaniu znaczącej wielkości próby dopasowanych chorych, którzy otrzymali terapie będące przedmiotem zainteresowania).

Czynniki prognostyczne uwzględnione dla każdego z porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Czynniki prognostyczne wykorzystane do dopasowania populacji RWE do populacji chorych z badania L-MIND

Czynniki prognostyczne	Tafa-Len vs R-GemOx*	Tafa-Len vs Pola-BR**	Tafa-Len vs CAR-T**
Wiek (<70 vs ≥70 lat)	✓	✓	✓
Stadium wg Ann Arbor (I/II vs III/IV)	✓	-	-
Stan sprawności wg ECOG (0-1 vs ≥2)	-	✓	✓
Oporność na ostatnią linię leczenia (tak vs nie)	✓	✓	✓
Liczba wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2-3)	✓	✓	✓
Pierwotna oporność na leczenie (tak vs nie)	✓	✓	✓
ASCT w wywiadzie (tak vs nie)	✓	✓	✓
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH>GGN vs LDH ≤ GGN)	✓	-	-
Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofili: <1,5×10 ⁹ /L vs ≥1,5×10 ⁹ /l)	✓	-	-
Niedokrwistość (hemoglobina: <10 g/dl vs ≥10 g/dl)	✓	-	-

*stan sprawności wg ECOG nie został uwzględniony jako zmienna towarzysząca dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx ze względu na obserwowany brak równowagi w wartościach zgłaszanych w charakterystyce wyjściowej

**w ramach analiz wrażliwości uwzględniono dodatkowe czynniki prognostyczne, nieuwzględnione w analizie głównej (stadium wg Ann Arbor, podwyższone stężenie LDH, neutropenia, niedokrwistość). Źródło: RE-MIND2 (publikacja Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)

W celu ograniczenia potencjalnej stronniczości wyników analizy, wynikającej z różnic w charakterystyce wyjściowej chorych leczonych poszczególnymi terapiami, przeprowadzono

dopasowanie z wykorzystaniem metody PSM³⁹ (ang. *propensity-score matching*). Wykorzystując algorytm najbliższego sąsiada (ang. *nearest neighbour algorithm*) chorych z badania *L-MIND* i chorych z kohorty obserwacyjnej dopasowano w stosunku 1:1. W celu oceny stopnia dopasowania kohort, określono wartość bezwzględnej standaryzowanej różnicy (ang. *absolute standardized difference*), przy czym o wysokim stopniu dopasowania świadczyła wartość wynosząca $\leq 0,2$ dla porównania z Pola-BR oraz CAR-T oraz $< 0,2$ dla porównania z R-GemOx.

W analizie przyjęto okres obserwacji wynoszący co najmniej 6 mies., aby zapobiec przeszacowaniu odsetka chorych nieodpowiadających na leczenie w kohorcie obserwacyjnej oraz uniknięcia stronniczości na korzyść kohorty chorych z badania *L-MIND* (odpowiedź na leczenie mogła być precyzyjniej rejestrowana w warunkach badania klinicznego).

Ciągle punkty końcowe (OS – pierwszorzędowy, PFS, DOR) analizowano przy użyciu standardowej metodyki, tj. analizy Kapłana-Meiera. Współczynniki ryzyka (HR) z 95% przedziałami ufności (CI) oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a, p-wartości określono przy użyciu testu log-rank. Punkty końcowe dotyczące częstości występowania odpowiedzi (ORR i CRR) porównano między dopasowanymi kohortami za pomocą dokładnego testu Fishera wraz z podanymi p-wartościami.

4.2. Analiza 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) 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].

³⁹ *Propensity Score Matching* to procedura polegająca na statystycznym utworzeniu podobieństwa między grupą kontrolną i eksperymentalną pod względem charakterystyki chorych

4.2.1. Metodyka porównania MAIC dla Pola-BR i CIT/CT

Dane dotyczące IPD pochodzące z badania *L-MIND* dostosowano tak, aby odpowiadały średnim wartościom początkowych danych demograficznych z badań dla odpowiedniego komparatora. Poszczególnym chorym w badaniu *L-MIND* przypisano wagi, które oszacowano za pomocą regresji typu *propensity score* przy użyciu wybranych zmiennych współzależnych i wykorzystano do obliczenia ostatecznej efektywnej wielkości próby dopasowanej populacji. Skuteczne dopasowanie populacji za pomocą odpowiedniego zestawu zmiennych współzależnych zapewnia porównywalność populacji chorych z różnych badań pod względem zestawu czynników uwzględnionych w dopasowaniu.

Ponieważ badanie *L-MIND* jest badaniem jednoramiennym, nie można było wykonać porównań zakotwiczonych, w związku z tym, zgodnie z wytycznymi *NICE* w dopasowywaniu populacji uwzględnione powinny zostać wszystkie dostępne czynniki prognostyczne i modyfikatory efektów –Jednakże dopasowanie na podstawie dużej ilości czynników może skutkować niską efektywną próbą, a tym samym technicznie uniemożliwić wykonanie porównań prowadząc do uzyskania niewiarygodnych wniosków. W związku z powyższym strategia dopasowania przyjęta w analizie MAIC miała na celu zachowanie efektywnej wielkości próby na co najmniej 20% pierwotnej wielkości populacji leczonej w badaniu *L-MIND* (≥ 16 chorych) przy jednoczesnym dostosowaniu do jak największej liczby czynników prognostyczny oraz modyfikatorów efektów [Cordoba 2022].

Listę wszystkich możliwych czynników prognostycznych oraz modyfikatorów efektów wygenerowano na podstawie ustaleń zgłaszanych w opublikowanych badaniach oraz opinii ekspertów klinicznych. Podczas wykonywania dopasowania rozważono 3 scenariusze:

1. dopasowanie populacji na podstawie wszystkich dostępnych i podobnie zdefiniowanych danych demograficznych dostępnych w badaniu *L-MIND* i badaniach dla komparatorów;
2. dopasowanie populacji na podstawie wszystkich klinicznie istotnych czynników prognostycznych i modyfikatorów efektów, zidentyfikowanych na podstawie SLR i przez ekspertów klinicznych dostępnych zarówno w badaniu *L-MIND* i badaniach dla komparatorów;

3. dopasowanie populacji na podstawie listy czynników prognostycznych i modyfikatorów efektów wybranych przez ekspertów klinicznych, uznanych za najbardziej istotne dla DLBCL, czyli:

- wiek;
- stan sprawności wg ECOG;
- wynik IPI;
- oporność na leczenie (pierwotna lub na poprzednie linie leczenia);
- liczba poprzednich linii leczenia;
- AHSCT w wywiadzie oraz
- typ komórek z jakich wywodzi się choroba [Cordoba 2022].

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie czynników prognostycznych oraz modyfikatorów efektów, użytych w scenariuszu 2.

Tabela 12.

Podsumowanie czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu leczenia w DLBCL zidentyfikowanych przez ekspertów klinicznych wg scenariusza 2.

Czynniki	Czynnik prognostyczny	Modyfikator efektu
Ogólny stan zdrowia		
Wiek	✓	✓
Płeć		✓
ECOG	✓	
Klirens kreatyniny	✓	✓
Charakterystyka choroby		
Pierwotna choroba oporna na leczenie	✓	✓
Wyniki IPI	✓	✓
Stężenie LDH	✓	✓
Pochodzenie komórkowe (ABC i GCB)	✓	✓
Stadium choroby (wg Ann Arbor)	✓	
Rozprzestrzenienie się choroby poza węzły chłonne*	✓	
Czynniki cytogenetyczne (MYC, BCL2, BCL6 i choroba podwójnego/potrójnego uderzenia)	✓	✓
Barwienie dodatnie P53, barwienie anty-CD10, CD20, CD30, MUM1	✓	✓

Czynniki	Czynnik prognostyczny	Modyfikator efektu
Wysoki wskaźnik Ki-67 (>40%)	✓	✓
Wcześniejsze leczenie		
Oporność na ostatnią linię leczenia/rytuksymab	✓	✓
Czas trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	✓	
AHSCT w wywiadzie	✓	
Liczba wcześniejszych terapii	✓	

* dopasowanie z wykorzystaniem tego czynnika mogło zostać pominięte jeśli dokonano dopasowania populacji na podstawie wyniku IPI

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Cordoba 2022

Dla każdego z zaproponowanych scenariuszy przeprowadzono kilka dopasowań, model podstawowy (ang. *base case*) wybrano na podstawie zbieżności modelu i założonej efektywnej wielkości próby (≥ 16 chorych) [Cordoba 2022].

Modele regresji dopasowano używając ważonej populacji *L-MIND* oraz nieważonych danych *L-MIND* w porównaniu z danymi komparatora, aby oszacować redukcję odchyleń wywołanych poprzez dopasowanie populacji [Cordoba 2022].

W przypadku punktów końcowych typu *time to event* względne szacunki skuteczności zostały przedstawione jako współczynnik ryzyka (HR) z 95% CI. Współczynniki HR obliczono za pomocą analizy regresji Coxa dopasowanej do ważonych danych badania *L-MIND* i zrekonstruowanych IPD badań dla komparatorów wykorzystanych w dopasowaniu. Zrekonstruowane IPD zostały wygenerowane z wykresów Kaplana-Meiera z publikacji dla komparatorów przy użyciu algorytmu z publikacji Guyot 2012. Założenie proporcjonalnych zagrożeń (PH) przetestowano przy użyciu narzędzi oceny wizualnej, w tym logarytmicznych skumulowanych wykresów zagrożeń i wykresów reszt Schoenfelda oraz przy użyciu testu Grambscha i Therneau stosując próg wartości $p=0,05$. Jeżeli ocena wizualna lub testy analityczne dostarczyły dowodów na odchylenie od założenia PH, obliczono zależne od czasu współczynniki ryzyka. Ze względu na ograniczenia wielkości próby, gdy tylko było to możliwe, wprowadzono zależność od czasu, dzieląc czas obserwacji na dwa przedziały i obliczając pojedynczą stałą HR w każdym przedziale. Natomiast w przypadku wyników binarnych względne szacunki skuteczności zostały przedstawione jako iloraz szans (OR) z 95% CI. Iloraz szans (OR) obliczono przy użyciu analizy regresji logistycznej [Cordoba 2022].

Wyniki analiz MAIC uznano za statystycznie istotne przy $p < 0,05$. Do obliczenia błędów standardowych (SE) wykorzystano odporny estymator warstwowy. Analizy danych przeprowadzono przy użyciu pakietów R 3.6.1 *survival* (v.3.2-3), *metafor* (v.2.4-0) i *sandwich* (v.2.5-1) oraz kodu R dostarczonego zgodnie z wytycznymi NICE [Cordoba 2022].

Porównanie Tafa-Len vs Pola-BR

Zastosowano dwa alternatywne modele analizy MAIC, w których zmieniono listę czynników uwzględnionych w dopasowaniu populacji, a następnie wykorzystano je do oceny wrażliwości dopasowanych modeli [Cordoba 2022].

W poniższej tabeli przedstawiono początkową charakterystykę chorych z badania *L-MIND* oraz ważoną populację z badania *L-MIND* oraz *GO29365* przeprowadzoną w modelu podstawowym.

Tabela 13.

Charakterystyka początkowa chorych z badania *L-MIND*, ważona populacja Tafa-Len z badania *L-MIND* oraz ważona populacja Pola-BR z badania *GO29365**

Charakterystyka	Tafa-Len (<i>L-MIND</i> , przed dopasowaniem)	Tafa-Len (<i>L-MIND</i> , po dopasowaniu)	Pola-BR (<i>GO29365</i>)
Wielkość próby	80	29,149	40,000
Wiek ≥ 65 r.ż.	0,712	0,575	0,575
Histologia DLBCL	0,886	0,950	0,950
Chłoniak transformowany, indolentny w wywiadzie	0,100	0,000	0,000
Wynik ECOG 0-1	0,925	0,825	0,825
Wynik IPI 3 – 5	0,500	0,550	0,550
Leczenie 1. linią terapii w wywiadzie	0,500	0,275	0,275
Oporność na leczenie ostatnią linią terapii	0,438	0,750	0,750
ASCT w wywiadzie	0,112	0,250	0,250

*Wagi MAIC szacowane za pomocą regresji *propensity score-like*. Liczby, oprócz wielkości próby, reprezentują proporcje każdej kohorty

Źródło: opracowanie własne na podstawie Cordoba 2022

Porównanie Tafa-Len vs R-GemOx

Porównanie badań *L-MIND* oraz *R-GemOx* było znacznie ograniczone, ze względu na dopasowanie populacji chorych. W badaniu *R-GemOx* populacja obejmowała chorych, którzy

nie byli wcześniej leczeni rytuksymabem, natomiast w badaniu *L-MIND* wszyscy chorzy stosowali anti-CD20 w wywiadzie. Pomimo ograniczeń przystąpiono do porównania pośredniego MAIC tych dwóch badań. W efekcie populacje pozostały niezrównoważone pod względem wcześniejszych linii leczenia oraz statusu oporności na leczenie [Cordoba 2022].

[REDACTED]

Ponadto w badaniu *Mounier 2013* 34,6% chorych nie przyjmowało rytuksymabu, natomiast w badaniu *L-MIND* nie włączano takich chorych, co uniemożliwiło dopasowanie tego czynnika. Niska efektywna wielkość próby osiągnięta w modelu dopasowania w badaniu *Mounier 2013* spowodowała, że zmienna „płeć” nie została uwzględniona na liście czynników dopasowania, którym należy nadać priorytet. Jednakże wiadomo, że ten sam czynnik może mieć wpływ na szybkość usuwania rytuksymabu z organizmu [Cordoba 2022].

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono początkową charakterystykę chorych badania *L-MIND* oraz ważoną populację z badania *L-MIND* oraz *Mounier 2013*.

Tabela 14.

Charakterystyka początkowa chorych z badania *L-MIND*, ważona populacja Tafa-Len z badania *L-MIND* oraz ważona populacja R-GemOx z badania *Mounier 2013*

Charakterystyka	Tafa-Len (<i>L-MIND</i> , przed dopasowaniem)	Tafa-Len (<i>L-MIND</i> , po dopasowaniu)	R-GemOx (<i>Mounier 2013</i>)
Wielkość próby	80,000	19,604	49,000*
Wiek ≥60 r.ż.	0,788	0,694	0,694
Wynik ECOG 0 lub 1	0,925	0,776	0,776
Wynik IPI 3-5	0,500	0,694	0,694
Immunohistochemia GCB	0,475	0,264	0,265
Oporność na 1. linię leczenia w wywiadzie	0,075	0,048	0,122
Nawrót po 1. linii leczenia w wywiadzie	0,425	0,331	0,735
Oporność na 2. linię leczenia w wywiadzie	0,312	0,365	0,000
Nawrót po 2. linii leczenia w wywiadzie	0,112	0,256	0,143
Stosowanie ≥3. linii leczenia w wywiadzie	0,075	0,000	0,000
AHSCT w wywiadzie	0,112	0,347	0,347

*charakterystyka początkowa w badaniu *Mounier 2013* została zgłoszona dla 49 chorych (wszyscy włączeni chorzy), wyniki skuteczności przedstawiono dla 48 chorych (populacja *intention-to treat*)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Cordoba 2022*

4.2.1.1. Punkty końcowe MAIC dla Pola-BR i CIT/CT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2. Metodyka porównania MAIC dla CAR-T

[Redacted text block]

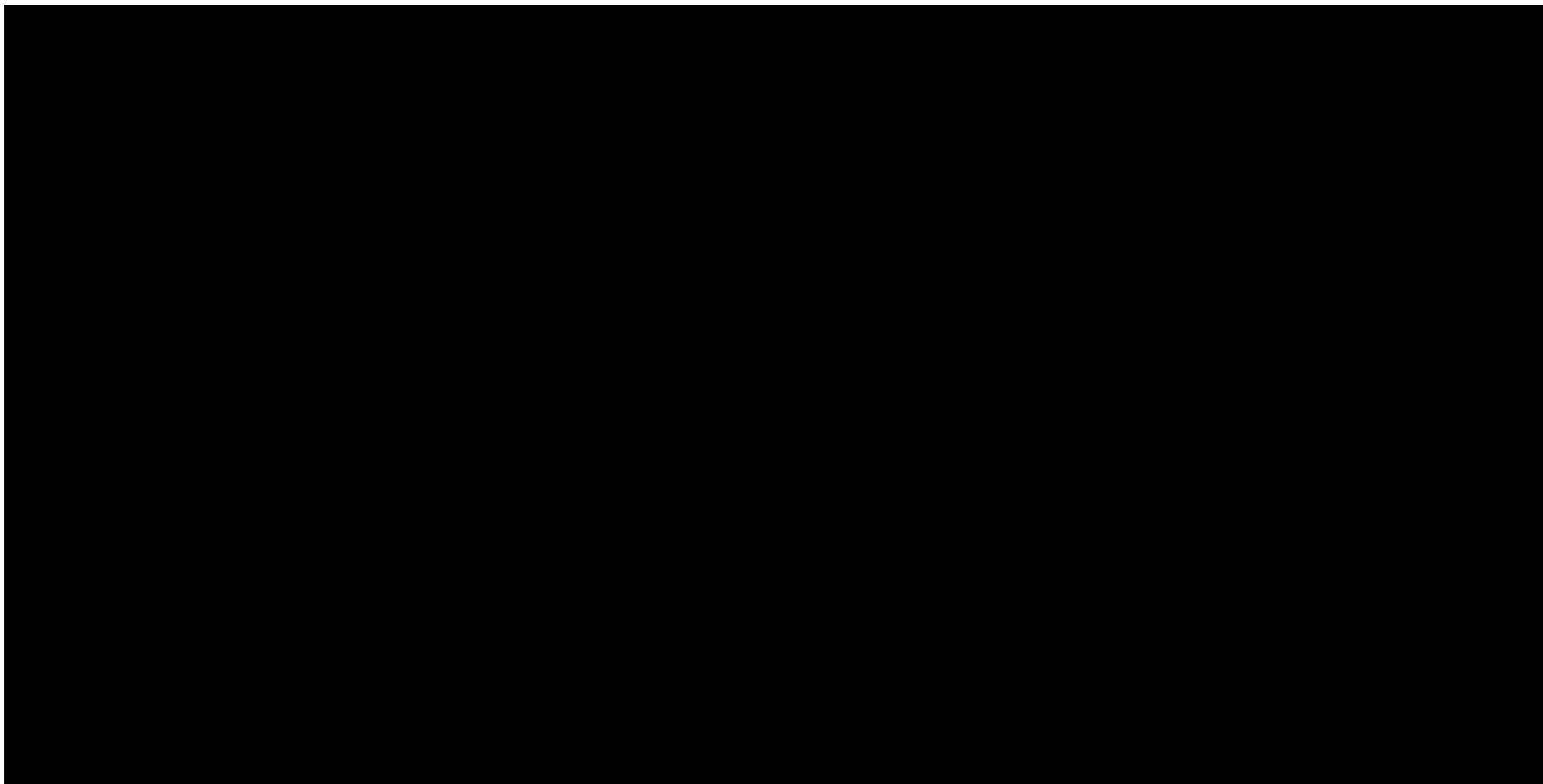
[Redacted text block]

[Redacted text block]

	1	2	3	4	5
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					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					
61					
62					
63					
64					
65					
66					
67					
68					
69					
70					
71					
72					
73					
74					
75					
76					
77					
78					
79					
80					
81					
82					
83					
84					
85					
86					
87					
88					
89					
90					
91					
92					
93					
94					
95					
96					
97					
98					
99					
100					

████████████████████	██████ ████	██████ ████	██████ ████	██████ ████	██████ ████
████████████████████ ████████████████████	█	█	█	█	█
████████████████████ ████████████████████ ████████████████████			█		
████████████████████ ████████████████████			█		

The image is a solid black rectangle. A thin, vertical red line is positioned on the left side, extending from the top edge to the bottom edge. The line is very thin and appears to be a digital artifact or a design element.



4.2.3. Metodyka porównania MAIC dla GLOF

Tabela 17.

Charakterystyka wyjściowa populacji z badania *Dickens 2022* przed i po dopasowaniu vs populacji z badania *L-MIND*

Czynnik dopasowania	Tafa-Len (n=81)	GLOF bez dopasowania (n=98)	GLOF po dopasowaniu (ESS=34,8) Wariant podstawowy	GLOF po dopasowaniu (ESS=17,1) Wariant 1
Wiek (średnia)	69,30	64,43	69,30	69,30
ECOG ≥ 1 (%)	0,64	0,49	0,64	0,64
Stopień Ann-Arbor III-IV (%)	0,75	0,79	0,75	0,75
Wysokie LDH (%)	0,56	0,66	0,56	0,56
Choroba pozawęzłowa ≥ 2 miejsca (%)	0,32	0,42	0,32	0,32
IPI 3-5 (%)	0,51	0,55	0,51	0,51
Oporność na 1. linię leczenia (%)	0,19	0,55	0,19	0,19
Oporność na ostatnią linię leczenia (%)	0,44	0,80	0,44	0,44
DLBCL z podwójną/potrójną rearanżacją genów (ang. <i>double/triple hit lymphoma</i>) (%)	0,02	0,04	0,02	0,02
Wielkość zmian chorobowych $\geq 7,5$ cm (%)	0,19	0,32	0,19	0,19
Oporność na rytuksymab (%)	0,42	0,78	0,42	0,43
Czas od ostatniej terapii (średnia)	16,99	8,07	16,99	16,99
Pochodzenie komórkowe GCB (%)	0,48	0,41	n/d	0,48
Pochodzenie komórkowe ABC/nie-GCB (%)	0,27	0,35	n/d	0,27
Terapia SCT w wywiadzie (%)	0,11	0,15	n/d	0,11

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL *Columvi 2024*

4.2.3.1. Punkty końcowe MAIC dla GLOF

Analizę porównawczą MAIC przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);

- czas trwania odpowiedzi (DOR);
- czas trwania całkowitej odpowiedzi;
- wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR);
- całkowita odpowiedź na leczenie (CRR);
- przerwanie leczenia z powodu AE [AKL Columvi 2024].

4.2.4. Metodyka porównania

[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]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

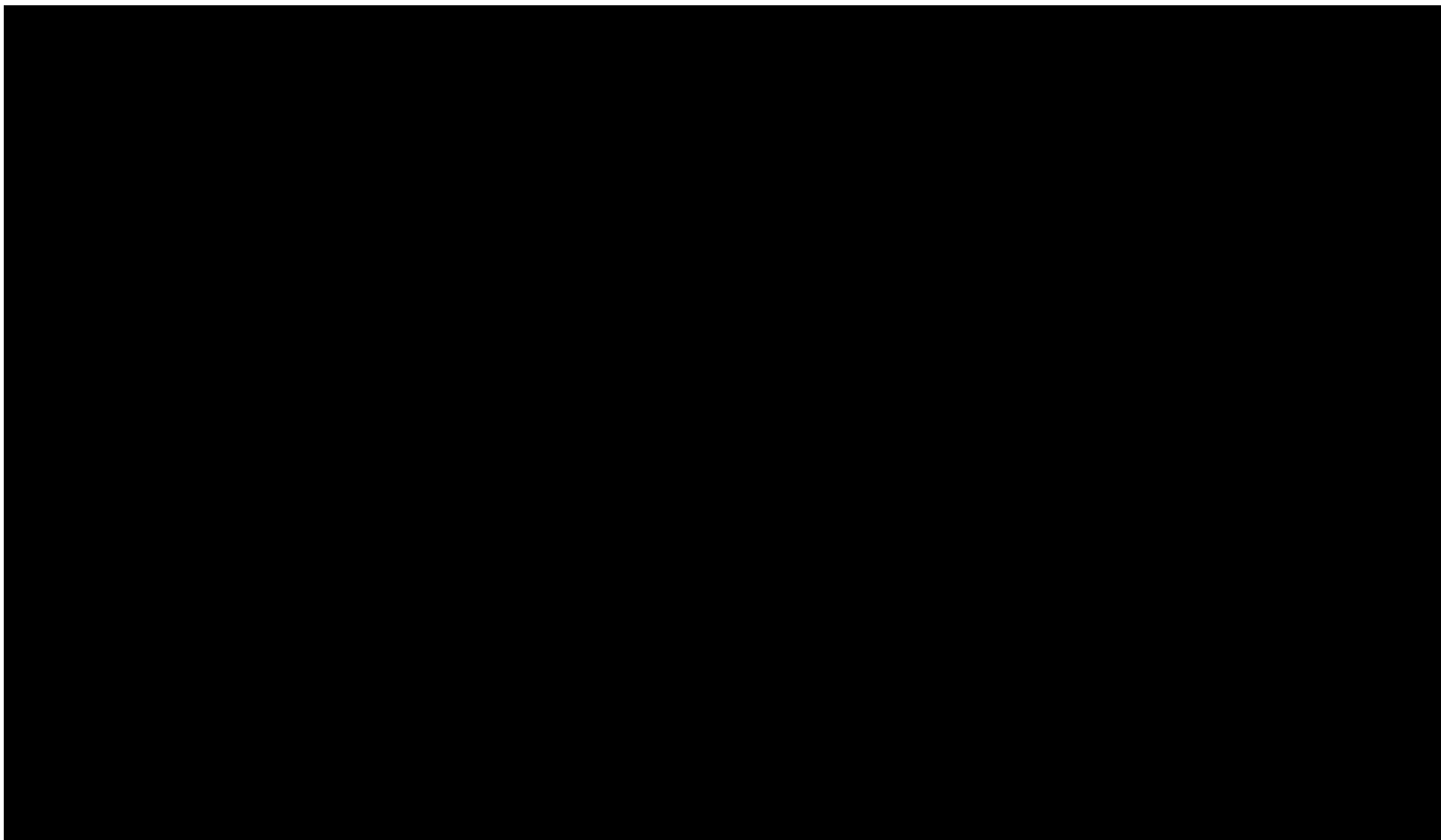
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

114

114

114

██████████

[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]
[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]

[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]

[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]	[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]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

5. Ocena skuteczności tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem – badanie *L-MIND*

Skuteczność tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-len), a następnie w monoterapii została oceniona na podstawie wyników jednoramiennego badania *L-MIND*.

Populacja włączona do badania obejmowała chorych na DLBCL, którzy mieli nawrót choroby po co najmniej 1 ale nie więcej niż 3 liniach leczenia ogólnoustrojowego (z co najmniej jedną terapią anty CD20) lub byli oporni na takie leczenie oraz nie kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii i późniejszego przeszczepienia ASCT.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- OS – przeżycie całkowite;
- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.

Dane przedstawiono dla następujących dat odcięcia (DCO):

- DCO: 14.11.2022 r. – analiza końcowa, 5 letni okres obserwacji [L-MIND (Duell 2024)];
- DCO: 30.10.2020 r. – 3 letni okres obserwacji [L-MIND (Duell 2021)];
- DCO: 30.11.2018 r. – analiza pierwotna, minimum 12 mies. okres obserwacji, mediana OBS 13,2 mies. (IQR: 7,3; 20,4) [L-MIND (Salles 2020)].

W zależności od daty odcięcia, minimalny okres obserwacji różnił się i wynosił dla:

- DCO: 14.11.2022 r. – b/d;
- DCO: 30.10.2020 r. – 35 mies.;
- DCO: 30.11.2018 r. – 0,5 mies.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki. Dodatkowo przedstawiono wyniki w podgrupach w załączniku 15.1.

5.1. Odpowiedź na leczenie

W ramach częstości występowania odpowiedzi na leczenie zaprezentowano następujące składowe odpowiedzi:

- ORR, ang. *overall response rate*: wskaźnik ogólnej odpowiedzi;
- CRR, ang. *complete response*: odpowiedź całkowita;
- PRR, ang. *partial response*: odpowiedź częściowa;

Przedstawiono również wyniki dla stabilizacji choroby (SD), progresji choroby (PD) oraz chorych, u których ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa.

W badaniu *L-MIND* wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią (CRR) oraz odsetek chorych z częściową odpowiedzią (PRR) zgodnie z kryteriami niezależnej komisji rewizyjnej (ICR).

Wskaźnik ORR w badaniu *L-MIND* stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy.

W badaniu *L-MIND*, w ramach drugorzędowych PK odpowiedzi na leczenie oceniano także DOR (ang. *duration of response*) – czas trwania odpowiedzi.

Dodatkowo oceniono TTR (ang. *time to response*): czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (częściowej lub całkowitej).

Odpowiedź na leczenie została oceniona przez centralną niezależną komisję (ICR) lub przez badacza. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie odpowiedź na leczenie wg ICR (wyniki dla odpowiedzi na leczenie wg badacza była zbieżna z oceną wg ICR).

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

5.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Wyniki dla DCO 30.11.2018 wskazują, że częstość występowania najlepszej odpowiedzi ORR wg ICR (CRR oraz PRR) wyniosła w populacji ogółem 60,0%, w tym 42,5% chorych osiągnęło CRR, a 17,5% chorych PRR. Stabilizację choroby raportowano u 13,8% chorych. Dla DCO 30.10.2020 wyniki dla odpowiedzi na leczenie były zbieżne z analizą pierwotną.

Długookresowe, 5-letnie wyniki dla DCO 14.11.2022 wskazują, że odsetek ORR wg ICR utrzymywał się na tym samym poziomie (57,5%), przy jednoczesnym wzroście odsetka chorych z CRR (1 chory z PRR osiągnął CRR). Stabilizację choroby raportowano u 16,3% chorych. W związku w powyższym dane długookresowe wskazują na utrzymującą się skuteczność Tafa-Len w zakresie osiągania ORR, CRR oraz PRR przez chorych.

Warto zaznaczyć, że dla ORR i CRR Tafa-Len wykazał wyższą skuteczność w grupie chorych przyjmujących badaną interwencję na 2. linii leczenia, która w większości odzwierciedla wnioskowaną populację. Wśród chorych przyjmujących Tafa-Len na 2. linii leczenia, raportowano ORR u 67,5% chorych.

Dodatkowo, w populacji chorych z DLBCL opornym na ostatnią przyjmowaną terapię (DCO: 30.10.2020), ORR raportowano u 60% chorych, co jest zgodne z wynikami analizy w populacji ogółem.

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Częstość występowania ORR, CRR oraz PRR

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	Tafa-Len	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie – ocena ICR					
L-MIND (Salles 2020)	13,2 mies. DCO: 30.11.2018	ORR (CRR+PRR) – pierwszorzędowy punkt końcowy	Ogółem	48 (60,0)	80%
		CRR		34 (42,5)	80%
		PRR		14 (17,5)	80%
		SD		11 (13,8)	80%
		PD		13 (16,3)	80%
		Brak możliwości oceny**		8 (10,0)	80%
L-MIND (Duell 2021)	b/d DCO: 30.10.2020	ORR (CRR + PRR)– pierwszorzędowy punkt końcowy	Ogółem	46 (57,5)	80%
		CRR		32 (40,0)	80%
		PRR		14 (17,5)	80%
		SD		13 (16,3)	80%
		PD		13 (16,3)	80%
		Brak możliwości oceny**		8 (10,0)	80%

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	Tafa-Len	
				n (%)	N
		ORR (CRR + PRR) – pierwszorzędowy punkt końcowy	Chorzy oporni na ostatnią terapię	21 (60,0)	35
		CRR		14 (40,0)	35
		PRR		7 (20,0)	35
		SD		3 (8,6)	35
		PD		7 (20,0)	35
		Brak możliwości oceny**		4 (11,4)	35
<i>L-MIND (Duell 2024)</i>	b/d DCO: 14.11.2022	ORR (CRR + PRR) – pierwszorzędowy punkt końcowy	Ogółem	46 (57,5)	80*
			Chorzy na 2 linii terapii	27 (67,5)	40
			Chorzy na ≥ 2 linii terapii	19 (47,5)	40
		CRR	Ogółem	33 (41,3)	80*
			Chorzy na 2 linii terapii	21 (52,5)	40
			Chorzy na ≥ 2 linii terapii	12 (30,0)	40
		PRR	Ogółem	13 (16,3)	80*
			Chorzy na 2 linii terapii	6 (15,0)	40
			Chorzy na ≥ 2 linii terapii	7 (17,5)	40
		SD	Ogółem	13 (16,3)	80*

*jeden chory otrzymywał Tafa w monoterapii

**brak prawidłowych ocen odpowiedzi

5.1.2. Czas trwania odpowiedzi

Dla DCO: 30.11.2018 mediana DOR u chorych z ORR wyniosła 21,7 mies., u chorych z CRR nie została osiągnięta, a u chorych z PRR wyniosła 4,4 mies.

Warto zaznaczyć, że dla DCO: 30.10.2020 mediana DOR u chorych z ORR wydłużyła się ponad dwukrotnie, do 43,9 mies.

Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (brak osiągnięcia DOR w analizie dla 5-letniego okresu obserwacji) wskazują na utrzymanie trwałej odpowiedzi na leczenie, wśród chorych z ORR i CRR. Należy również zaznaczyć, że krzywa Kaplana-Meiera dla DOR wypłaszcza się po około 12 mies. co potwierdza długotrwałą skuteczność terapii.

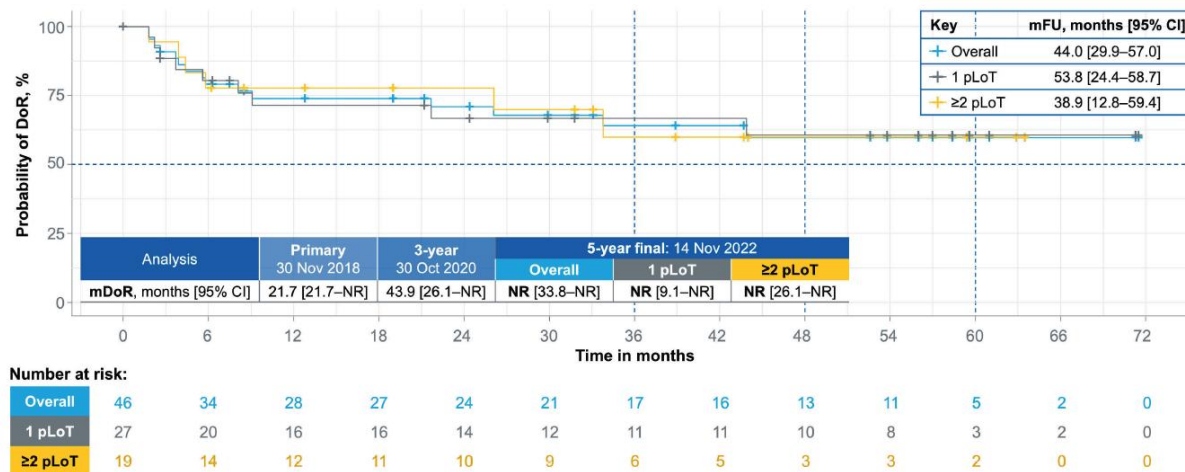
Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej.

Tabela 26.
Czas trwania odpowiedzi

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Tafa-Len	
			Mediana (95% CI)	N
DOR [mies.]				
L-MIND (Salles 2020)	13,2 mies. DCO: 30.11.2018	Chorzy z ORR	21,7 (21,7; n/o)	48
		Chorzy z CRR	n/o	34
		Chorzy z PRR	4,4 (2,0; 9,1)	14
L-MIND (Duell 2021)	b/d DCO: 30.10.2020	Chorzy z ORR	43,9 (26,1; n/o)	46
		Chorzy z ORR oporni na ostatnią terapię	n/o (5,8; n/o)	35
		Chorzy z ORR na 2 linii terapii	43,9 (9,1; n/o)	40
		Chorzy z ORR na ≥ 2 linii terapii	n/o (15,0; n/o)	40
		Chorzy z CRR	n/o (43,9; n/o)	32
		Chorzy z PRR	5,6 (2,2; n/o)	14
L-MIND (Duell 2024)	44,0 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z ORR	n/o (33,8; n/o)	46
	53,8 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z ORR na 2 linii terapii	n/o (9,1; n/o)	27
	38,9 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z ORR na ≥ 2 linii terapii	n/o (26,1; n/o)	19
	32,7 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z CRR	n/o	33
	49,3 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z CRR na 2 linii terapii	n/o (31,0; n/o)	21
	31,8 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z CRR na ≥ 2 linii terapii	n/o (16,9; n/o)	12

Rysunek 16.

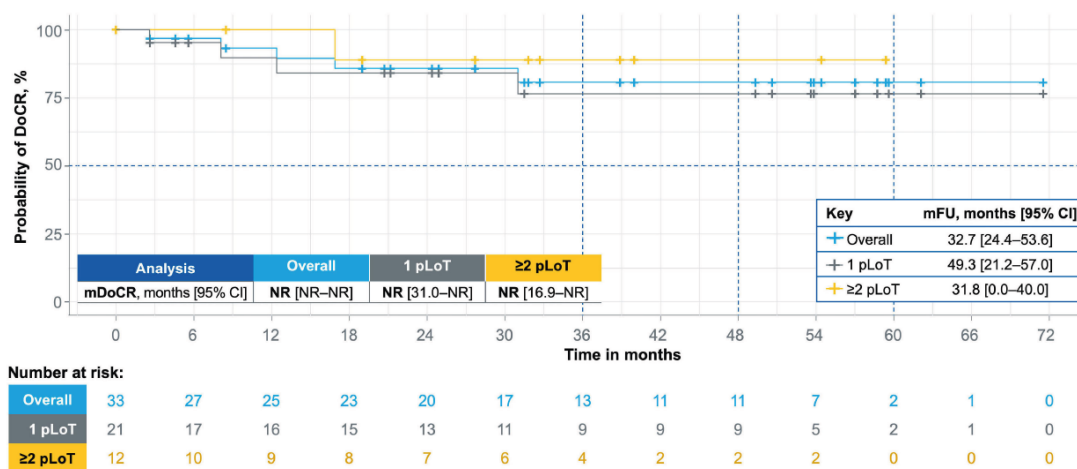
Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR (chorzy z ORR), DCO: 14.11.2022



Źródło: L-MIND (Duell 2024)

Rysunek 17.

Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR (chorzy z CRR), DCO: 14.11.2022



Źródło: L-MIND (Duell 2024)

5.1.3. Czas do wystąpienia odpowiedzi

Wyniki analizy pierwotnej (DCO: 30.11.2018) wskazują, że mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (CRR lub PRR) wynosiła 2,0 mies. Wyniki długookresowe wskazują na utrzymywanie się czasu do wystąpienia odpowiedzi na tym samym poziomie.

Wyniki dla tego punktu końcowego wskazują na stosunkowo szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas terapii Tafa-Len, co jest uważane za korzystne w populacji chorej na agresywną i szybko postępującą chorobę [EMA 2024].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Czas do wystąpienia odpowiedzi (całkowitej lub częściowej)

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Tafa-Len	
			Mediana (zakres)	N
Czas do wystąpienia odpowiedzi (CRR lub PRR) [mies.]				
L-MIND (Salles 2020)	13,2 mies. DCO: 30.11.2018	Ogółem	2,0 (1,9; 3,1)	48
L-MIND (Duell 2021)	b/d DCO: 30.10.2020		2,1 (1,7; 34,7)	46
L-MIND (Duell 2024)	b/d DCO: 14.11.2022		2,0 (1,7; 16,8)	46
Czas do wystąpienia odpowiedzi (CRR) [mies.]				
L-MIND (Duell 2021)	b/d DCO: 30.10.2020	Ogółem	6,8 (1,7; 46,3)	34
L-MIND (Duell 2024)	b/d DCO: 14.11.2022		8,1 (1,7; 64,9)	32

5.1.4. Estymowany odsetek chorych z odpowiedzią

Dla DCO: 30.11.2018 estymowany odsetek chorych z ORR w czasie 12 miesięcy, obliczony na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wyniósł 72%. Dla tej samej DCO, estymowany odsetek chorych z CRR w czasie 12 i 18 miesięcy wyniósł 93%.

Co istotne, w 5-letnim okresie obserwacji, estymowany odsetek chorych z CRR wyniósł ok. 81%, co wskazuje na skuteczność leczenia Tafa-Len.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Estymowany odsetek chorych z odpowiedzią

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Tafa-Len	
				Estymowany odsetek (95% CI) [%]*	N
Estymowany odsetek chorych z ORR					
L-MIND (Salles 2020)	13,2 mies. DCO: 30.11.2018	Ogółem	Utrzymanie odpowiedzi w czasie 12 miesięcy	72 (55; 83)	48
Estymowany odsetek chorych z CRR					
L-MIND (Salles 2020)	13,2 mies. DCO: 30.11.2018	Ogółem	Utrzymanie odpowiedzi w czasie 12 miesięcy	93 (75; 98)	34
			Utrzymanie odpowiedzi w czasie 18 miesięcy	93 (75; 98)	34
L-MIND (Duell 2024)	b/d DCO: 14.11.2022		Utrzymanie odpowiedzi w czasie 5-letniego okresu obserwacji	80,7 (59,1; 91,6)	33

*estymowany odsetek chorych z odpowiedzią wyliczony przez autorów badania na podstawie krzywej Kaplana-Meiera

5.2. Przeżycie całkowite

5.2.1. Czas przeżycia całkowitego

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

Dla DCO:30.11.2018 w populacji chorych ogółem mediana OS nie została osiągnięta. W dłuższym okresie obserwacji (DCO: 30.10.2020 oraz DCO: 14.11.2022) mediana OS wyniosła 33,5 mies.

Warto zwrócić uwagę na przebieg krzywej Kaplana-Meiera, zarówno w populacji ogółem, chorych z odpowiedzią na leczenie jak i podgrupach chorych w zależności od liczby wcześniejszych terapii – w długim okresie obserwacji, krzywa zaczyna się wypłaszczać, co wskazuje na utrzymywanie się OS przez kolejne miesiące.

Dla DCO: 30.11.2018 (analiza pierwotna) zgon w populacji ogółem wystąpił u 29% chorych.

Poniższa tabela oraz rysunki poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Tafa-Len	
			Mediana (95% CI)	N
OS [mies.]				
L-MIND (Salles 2020)	19,6 mies. DCO: 30.11.2018	Ogółem	n/o (18,3; n/o)	80*
L-MIND (Duell 2021)	42,7 mies. DCO: 30.10.2020	Ogółem	33,5 (18,3; n/o)	80*
		Chorzy oporni na ostatnią terapię	15,5 (8,6; n/o)	35
	b/d DCO: 30.10.2020	Chorzy na 2 linii terapii	45,7 (24,6; n/o)	40
		Chorzy na ≥ 2 linii terapii	15,5 (8,6; n/o)	40
		Chorzy z CRR	n/o (45,7; n/o)	32
		Chorzy z PRR	22,5 (8,6; n/o)	14
L-MIND (Duell 2024)	65,6 mies. DCO: 14.11.2022	Ogółem	33,5 (18,3; n/o)	80*
	67,0 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy na 2 linii terapii	n/o (24,6; n/o)	40
	65,6 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy na ≥ 2 linii terapii	15,5 (8,6; 45,5)	40
	65,9 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z CRR lub PRR	n/o (45,5; n/o)	46
	66,1 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z CRR	n/o (n/o; n/o)	33
	59,8 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy z PRR	18,6 (8,6; 45,5)	13

*jeden chory otrzymywał Tafa w monoterapii

Rysunek 18.

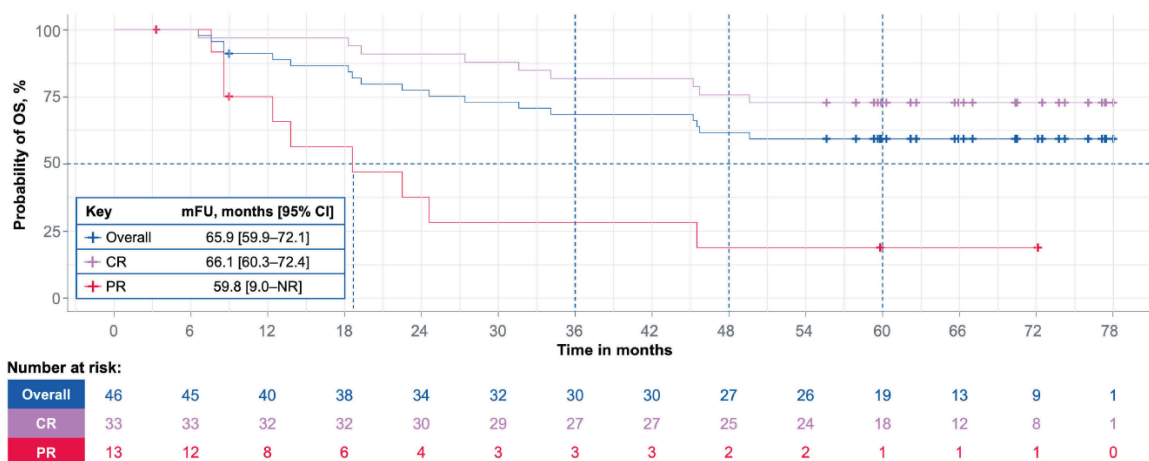
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (chorzy ogółem oraz w podgrupie w zależności od linii leczenia), DCO: 14.11.2022



Źródło: L-MIND (Duell 2024)

Rysunek 19.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (chorzy z odpowiedzią ogółem oraz w podgrupach z CRR/PRR), DCO: 14.11.2022



Źródło: L-MIND (Duell 2024)

5.2.2. Estymowany odsetek chorych z przeżyciem całkowitym

Estymowany odsetek chorych z OS w czasie 12 i 18 mies. w analizie pierwotnej (DCO: 30.11.2018) wyniósł odpowiednio 74% oraz 64%.

Dla DCO: 30.10.2020 estymowany odsetek chorych z CRR, u których utrzymano OS w czasie 18 miesięcy wyniósł 96,9%. Co istotne, częstość utrzymania OS u chorych z CRR w czasie 36 miesięcy, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera oszacowano na 81,3%. Wskazuje to na skuteczność wnioskowanej interwencji w zakresie omawianego punktu końcowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Estymowany odsetek chorych z przeżyciem całkowitym

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Tafa-Len	
				Estymowany odsetek (95% CI) [%]*	N
Estymowany odsetek chorych z OS					
L-MIND (Salles 2020)	19,6 mies. DCO: 30.11.2018	Ogółem	Utrzymanie OS w czasie 12 miesięcy	74 (62; 82)	80*
			Utrzymanie OS w czasie 18 miesięcy	64 (51; 74)	80*
L-MIND (Duell 2021)	b/d DCO: 30.10.2020	Chorzy z CRR	Utrzymanie OS w czasie 18 miesięcy	96,9 (79,8; 99,6)	32
		Chorzy z PRR		59,8 (28,5; 81,0)	14
		Chorzy z CRR	Utrzymanie OS w czasie 24 miesięcy	90,6 (73,7; 96,9)	32
		Chorzy z PRR		42,7 (15,9; 67,5)	14
		Chorzy z CRR	Utrzymanie OS w czasie 36 miesięcy	81,3 (62,9; 91,1)	32
		Chorzy z PRR		34,2 (10,7; 59,8)	14

*jeden chory otrzymywał Tafa w monoterapii

**estymowany odsetek chorych z odpowiedzią wyliczony przez autorów badania na podstawie krzywej Kaplana-Meiera

5.3. Przeżycie wolne od progresji

5.3.1. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

W analizie pierwotnej (DCO: 30.11.2018) progresję choroby lub zgon raportowano ogółem u ok. 49% chorych. Warto zaznaczyć, że u chorych z CRR częstość występowania progresji lub zgonu była niska i wyniosła jedynie ok. 9%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Tafa-Len	
			n (%)	N
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu				
L-MIND (Salles 2020)	17,3 mies. DCO: 30.11.2018	Ogółem	39 (48,8)	80*
		Chorzy z ORR	13 (27,1)	48
		Chorzy z CRR	3 (8,8)	34
		Chorzy z PRR	10 (71,4)	14

*jeden chory otrzymywał Tafa w monoterapii

5.3.2. Czas przeżycia wolnego od progresji

Przeżycie wolne od progresji (PFS) stanowiło w badaniu *L-MIND* drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu.

Dla DCO:30.11.2018 w populacji chorych ogółem mediana PFS wyniosła ok. 12,1 mies., z kolei dla DCO: 30.10.2020 oraz 14.11.2022 wyniosła 11,6 mies. Warto również zwrócić uwagę, że w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, mediana PFS w podgrupie chorych na 2. linii leczenia była ponad dwukrotnie większa i wyniosła 23,5 mies. Wskazuje to na skuteczność badanej interwencji w podgrupie chorych stanowiących większość wnioskowanej populacji.

Poniższa tabela oraz rysunek poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Czas przeżycia wolnego od progresji

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Tafa-Len	
			Mediana (95% CI)	N
PFS [mies.]				
L-MIND (Salles 2020)	17,3 mies. DCO: 30.11.2018	Ogółem	12,1 (5,7; n/o)	80*
L-MIND (Duell 2021)	33,9 mies. DCO: 30.10.2020	Ogółem	11,6 (6,3; 45,7)	80*
	b/d DCO: 30.10.2020	Chorzy oporni na wcześniejszą terapię	7,6 (2,7; n/o)	35
		Chorzy na 2. linii terapii	23,5 (7,4; n/o)	40
		Chorzy na ≥ 2. linii terapii	7,6 (2,7; n/o)	40
		Chorzy z CRR	n/o (45,7; n/o)	32
		Chorzy z PRR	7,4 (5,3; n/o)	14
L-MIND (Duell 2024)	45,6 mies. DCO: 14.11.2022	Ogółem	11,6 (5,7; 45,7)	80*
	57,6 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy na 2. linii terapii	23,5 (7,4; n/o)	40
	33,9 mies. DCO: 14.11.2022	Chorzy na ≥ 2. linii terapii	7,6 (2,7; 45,5)	40

*jeden chory otrzymywał Tafa w monoterapii

Rysunek 20.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, DCO: 14.11.2022



Źródło: L-MIND (Duell 2024)

5.3.3. Estymowany odsetek chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby

Dla DCO: 30.11.2018 estymowany odsetek chorych z PFS w czasie 12 i 18 miesięcy wyniósł odpowiednio 50% oraz 46%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Estymowany odsetek chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Tafa-Len	
				Estymowany odsetek (95% CI) [%]**	N
Estymowany odsetek chorych z PFS					
L-MIND (Salles 2020)	17,3 mies. DCO: 30.11.2018	Ogółem	Utrzymanie PFS w czasie 12 miesięcy	50 (38; 61)	80*
			Utrzymanie PFS w czasie 18 miesięcy	46 (33; 57)	80*

*jeden chory otrzymywał Tafa w monoterapii

**estymowany odsetek chorych z odpowiedzią wyliczony przez autorów badania na podstawie krzywej Kaplana-Meiera

6. Porównanie skuteczności Tafa-Len z Pola-BR, CIT/CT oraz CAR-T na podstawie badania RE-MIND2

Skuteczność tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii względem komparatorów Pola-BR, R-GemOx oraz CAR-T⁴³ została oceniona na podstawie badania RE-MIND2 (publikacja Nowakowski 2022, Nowakowski 2023).

We wskazanym badaniu dokonano porównania skuteczności Tafa-Len wykorzystując dane z badania L-MIND z retrospektywnie zbieranymi danymi dla terapii Pola-BR, R-GemOx oraz CAR-T. Do badania RE-MIND2 włączano chorych, którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia ASCT.

W badaniu RE-MIND2 chorzy z badania L-MIND zostali dopasowani w stosunku 1:1 poprzez metodę PSM (ang. *propensity score matching*) do chorych leczonych wskazanymi komparatorami. Jako zmienne balansujące wybrano m.in. wiek, liczbę wcześniejszych linii terapii, oporność na wcześniejsze leczenie, ASCT w wywiadzie czy stan sprawności wg ECOG⁴⁴.

Liczbę chorych z rejestrów RWE po dopasowaniu wg kryteriów włączenia do badania RE-MIND2 oraz po zastosowaniu dopasowania metodą PSM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Liczba chorych w grupach (chorzy z badania L-MIND oraz chorzy z rejestrów RWE przed i po dopasowaniu metodą PSM)

Porównanie	Dopasowanie wg kryteriów włączenia do badania RE-MIND2		Dopasowanie metodą PSM	
	Interwencja*	Komparator**	Interwencja*	Komparator**
Tafa-Len vs R-GemOx	76	235	24	24
Tafa-Len vs Pola-BR		44	37	37

⁴³ W badaniu RE-MIND2 dokonano także porównania Tafa-Len względem BR i R2. W związku z tym, że opcje te nie są komparatorami dla analizowanej interwencji, odstąpiono od przedstawiania wyników dla tych porównań

⁴⁴ Szczegółowy opis zmiennych wykorzystanych do dopasowania kohort chorych przedstawiono w rozdziale 15.6.2

Porównanie	Dopasowanie wg kryteriów włączenia do badania <i>RE-MIND2</i>		Dopasowanie metodą PSM	
	Interwencja*	Komparator**	Interwencja*	Komparator**
Tafa-Len vs CAR-T		71	74	74

*chorzy z badania *L-MIND*

**chorzy z rejestrów RWE

W badaniu *RE-MIND2* ocenie poddano następujące punkty końcowe skuteczności:

- ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi;
- CRR – wskaźnik odpowiedzi całkowitej;
- OS – przeżycie całkowite;
- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.

Dodatkowo przedstawiono analizę opisową dla DOR.

Szczegółowe wyniki skuteczności z badania *RE-MIND2* przedstawiono poniżej.

Tafa-Len vs Pola-BR

W badaniu *RE-MIND2*, wykazano **istotną statystycznie przewagę Tafa-Len względem Pola-BR w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (OS)**. W grupie Tafa-Len odnotowano większą o ok. 56% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z Pola-BR.

W odniesieniu do ORR, CRR oraz PFS nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Warto jednak zaznaczyć, że w odniesieniu do PFS odnotowano liczbowo wyższą skuteczność Tafa-Len względem Pola-BR, bowiem ryzyko progresji lub zgonu było o ok. 52% niższe w grupie Tafa-Len w porównaniu z Pola-BR. Prawdopodobieństwo wystąpienia ogólnej i całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie Tafa-Len było wyższe o odpowiednio ok. 4% i 8% w porównaniu do Pola-BR.

Wyniki analizy opisowej wskazują także na potencjalną wyższą korzyść z leczenia Tafa-Len względem Pola-BR w zakresie DOR. Należy zwrócić uwagę, że czas trwania odpowiedzi w grupie leczonej Tafa-Len był ponad 7-krotnie dłuższy niż u chorych leczonych Pola-BR.

Dodatkowo, wyniki analizy wrażliwości dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR były zgodne z analizą główną.

Tafa-Len vs R-GemOx

W badaniu *RE-MIND2* Tafa-Len wykazał istotną statystycznie przewagę względem R-GemOx dla wszystkich ocenianych punktów końcowych skuteczności (OS, ORR, CRR, PFS). W grupie Tafa-Len raportowano wyższą o ok. 53% redukcję ryzyka zgonu oraz wyższą o ok. 57% redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z grupą R-GemOx. Dla ORR oraz CRR w grupie chorych leczonych Tafa-Len raportowano wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ogólnej o ok. 23% oraz wystąpienia odpowiedzi całkowitej o ok. 16%.

Dodatkowo, raportowano również znaczną poprawę DOR w grupie leczonej Tafa-Len względem R-GemOx. Czas trwania odpowiedzi w grupie przyjmującej Tafa-Len był ponad 2,5-krotnie dłuższy niż u chorych leczonych R-GemOx.

Wyniki analizy w podgrupach (w zależności od wieku, pierwotnej oporności na leczenie, liczby wcześniejszych linii terapii, ASCT w wywiadzie, oporności na ostatnią terapię) przedstawiono w załączniku 15.2. Warto zaznaczyć, że wyniki dla podgrupy chorych, przyjmujących Tafa-Len w ramach 2. linii leczenia są zgodne z analizą w populacji ogółem i wskazują na istotną statystycznie przewagę Tafa-Len względem R-GemOx. Należy więc podkreślić, że Tafa-Len jest interwencją skuteczną zarówno na 2. linii leczenia jak i na późniejszych liniach.

Warto również zaznaczyć, że analizy wrażliwości dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx były zgodne z analizą główną w badaniu *RE-MIND2*.

Tafa-Len vs CAR-T

W badaniu *RE-MIND2* nie raportowano istotnych statystycznie różnic dla porównania Tafa-Len vs CAR-T dla żadnego z ocenianych punktów końcowych. Warto natomiast zwrócić uwagę, że mimo iż ryzyko zgonu było podobne w obu grupach (HR=0,953), to ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie Tafa-Len było o ok. 39% niższe w porównaniu do CAR-T.

Wyniki analizy opisowej wskazują na potencjalną wyższą korzyść z leczenia Tafa-Len względem CAR-T w zakresie DOR. Czas trwania leczenia w grupie Tafa-Len był ponad 4-krotnie dłuższy niż w grupie CAR-T.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Tafa-Len vs CAR-T były zgodne z analizą główną w badaniu *RE-MIND2*.

Tabelaryczne zestawienie omówionych wyników oraz krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono poniżej. Dodatkowe wyniki przedstawiono również w załączniku 15.2.

Tabela 35.

Analiza skuteczności – porównanie Tafa-Len vs Pola-BR, R-GemOx oraz CAR-T na podstawie badania *RE-MIND2*

Publikacja (badanie)	Populacja	Tafa-Len vs Pola-BR	Tafa-Len vs R-GemOx	Tafa-Len vs CAR-T
		Tafa-Len: N=24 Pola-BR: N=24	Tafa-Len: N=74 R-GemOx: N=74	Tafa-Len: N=37 CAR-T: N=37
OS – pierwszorzędowy punkt końcowy, HR (95% CI)				
RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)	Ogółem	0,441 (0,203; 0,956) p=0,0340*	0,467 (0,305; 0,714) p=0,0003*	0,953 (0,475; 1,913) p=0,8929*
ORR, RD (95% CI) [%]				
RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)	Ogółem	4,17 (-25,626; 33,427) p=1,0000*	22,91 (6,285; 38,722) p=0,0076*	-16,22 (-38,970; 7,877) p=0,2140*
CRR, RD (95% CI) [%]				
RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)	Ogółem	8,33 (-21,656; 37,257) p=0,7400*	16,22 (-0,548; 32,318) p=0,050*^^	-5,41 (-28,865; 18,500) p=0,8131*
PFS, HR (95% CI)				
RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)	Ogółem	0,482 (0,217; 1,073) p=0,0689*	0,433 (0,288; 0,653) p<0,0001*	0,612 (0,302; 1,240) p=0,1696*
DOR, mediana (95% CI) [mies.]				
RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)	Ogółem	Tafa-Len: 17,7 (3,6; 34,8) Pola-BR: 2,3 (0,3; 6,1)	Tafa-Len: 26,1 (13,9; n/o) R-GemOx: 9,5 (5,5; 13,2)	Tafa-Len: 26,1 (4,4; n/o) CAR-T: 5,9 (2,0; 10,0)

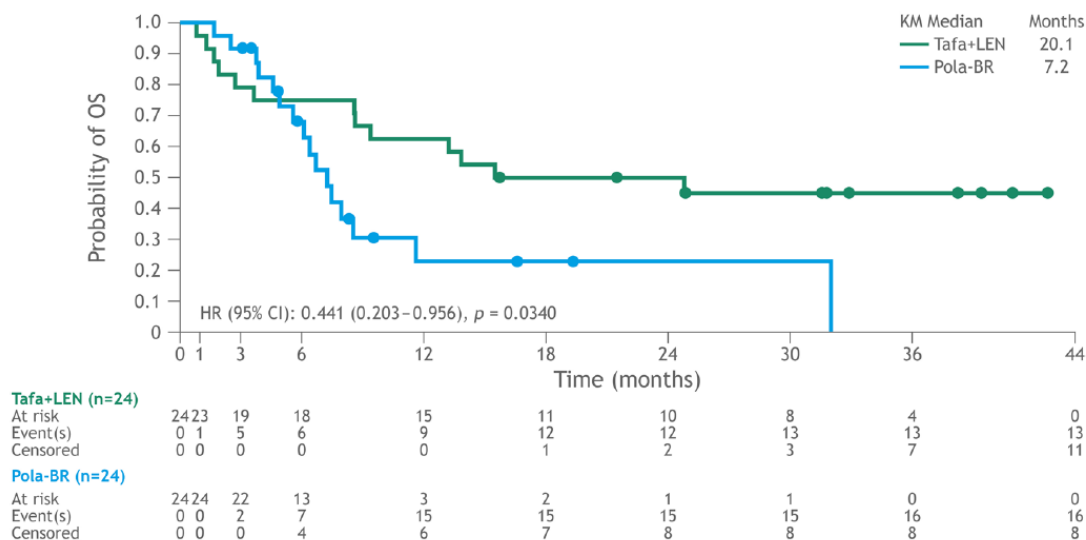
*autorzy badania obliczyli p-wartość za pomocą testu Log-rank

^^autorzy badania *RE-MIND2* w publikacji Nowakowski 2022 podają, że wynik jest istotny statystycznie, jednak podano rozbieżną wartość p (zarówno p=0,05, jak i p<0,05). Przyczyna rozbieżności nie jest znana. Warto zaznaczyć, że wartość RD podana przez autorów wskazuje na nieistotną statystycznie przewagę Tafa-Len vs R-GemOx

Kolorem zielonym oznaczono wyniki wskazujące na przewagę Tafa-Len, pogrubiono wyniki istotne statystycznie

Rysunek 21.

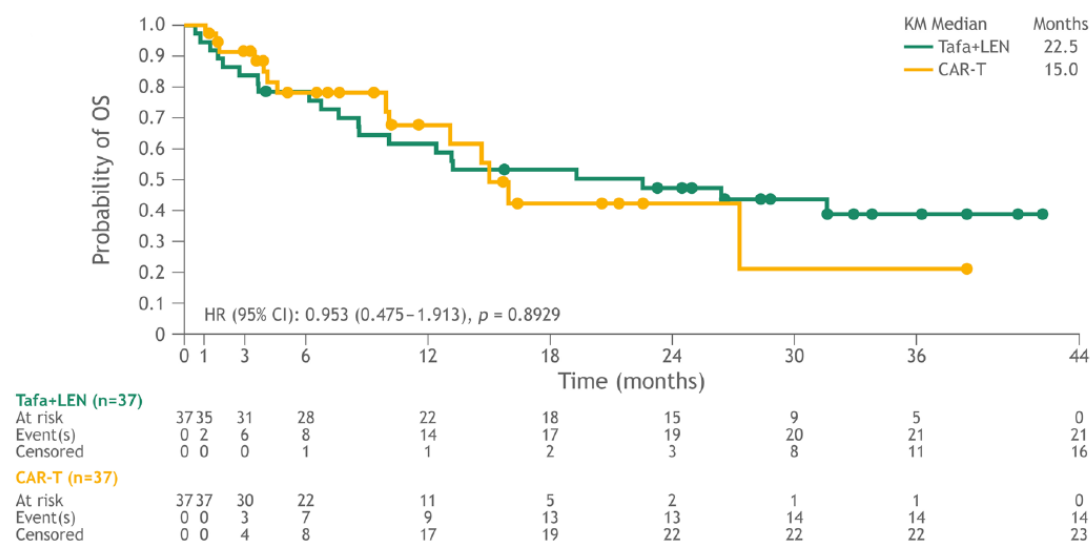
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – porównanie Tafa-Len vs Pola-BR



Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2023)

Rysunek 22.

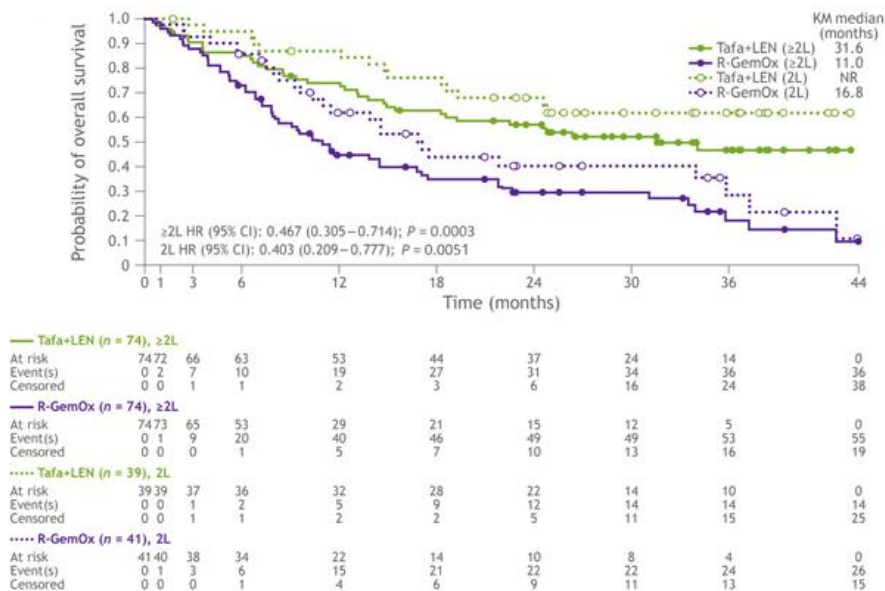
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – porównanie Tafa-Len vs CAR-T



Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2023)

Rysunek 23.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – porównanie Tafa-Len vs R-GemOx



Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2022)

7. Porównanie skuteczności Tafa-Len z Pola-BR, CIT/CT, CAR-T oraz GLOF na podstawie analiz MAIC

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono porównanie skuteczności Tafa-Len z Pola-BR, R-GemOx [REDACTED] oraz GLOF na podstawie analiz MAIC. Należy zaznaczyć, że wyniki analiz MAIC dla porównania Tafa-Len z Pola-BR, R-GemOx [REDACTED] przedstawiono jako uzupełnienie danych przedstawionych w badaniu *RE-MIND2*.

W rozdziałach 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3 przedstawiono szczegółowy opis metodyki analiz MAIC. Istotnym etapem analiz MAIC dla porównania Tafa-Len z Pola-BR, CIT/CT [REDACTED] była redukcja populacji chorych z dostępnymi IPD z badania *L-MIND* w celu zapewnienia lepszego dopasowania do populacji chorych włączonych do badań dla komparatorów, a tym samym poprawy precyzji i dokładności analizy.

W związku z powyższym efektywna wielkość próby (ESS), czyli liczba chorych z badania *L-MIND*, uwzględniona w każdym z poszczególnych porównań, była różna. Szczegółowe informacje o ESS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Liczebność populacji uwzględnionej w analizach MAIC

Porównanie	Początkowa wielkość próby z badania <i>L-MIND</i>	Liczba chorych w analizie MAIC	
		Tafa-Len Wartość ESS/N	Komparator Wartość ESS/N
Populacja chorych ogółem			
Tafa-Len vs Pola-BR	80 (OS, PFS, CRR, ORR)	ESS=29 [#]	N=40
Tafa-Len vs R-GemOx		ESS=20 [#]	N=49*
GLOF vs Tafa-Len	81 ^{^^} (OS, PFS, CRR, ORR)	N=81 ^{^^}	ESS=34,8
Chorzy z ORR			
Tafa-Len vs Pola-BR	46 (DOR)	ESS=15 ^{^#}	N=25
Tafa-Len vs R-GemOx**		ESS=13 ^{^#}	N=29
GLOF vs Tafa-Len		N=46	b/d***

*charakterystykę wyjściową w badaniu *Mounier 2013* przedstawiono dla 49 chorych (populacja FAS), a wyniki skuteczności przedstawiono dla 48 chorych (populacja ITT)

**ostatecznie nie określono HR dla tego punktu końcowego

***w *AWA Columvi 2024* wskazano wartość ESS=34; należy zwrócić uwagę, że jest to wartość wyznaczona dla populacji chorych ogółem. Pomimo że nie określono jaką część z dopasowanej grupy stanowili chorzy z ORR, to nie można przyjąć takiej samej wartości ESS dla podgrupy chorych z ORR

^określono w oparciu o podane w publikacji *Cordoba 2022* odsetki chorych

^^populacja FAS obejmowała 81 chorych, wyniki przedstawiono dla N=80

#wartość zaokrąglono do liczb całkowitych

\$dane poufne

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Cordoba 2022*, [REDACTED] *AKL Columvi 2024*

W ramach niniejszej analizy zaprezentowane zostały 2 rodzaje analiz:

- wyniki bez dopasowania (porównanie *naïve*) – zawierające dane wstępnie zredukowane bez dopasowania, wykluczające tych chorych z badania *L-MIND*, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do danego badania dla komparatora;
- wyniki po dopasowaniu (analiza MAIC) – zawierające dane dla populacji zredukowanej i dopasowanej o czynniki wskazane w rozdziale 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3.

W analizach MAIC ocenie poddano następujące punkty końcowe skuteczności:

- ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi;
- CRR – wskaźnik odpowiedzi całkowitej;
- OS – przeżycie całkowite;
- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.
- DOR – czas trwania odpowiedzi.

Szczegółowy opis metodyki MAIC dla porównania Tafa-Len z Pola-BR i R-GemOx (*Cordoba 2022*, *MAIC 2021*), [REDACTED] oraz dla porównania GLOF z Tafa-Len przedstawiono w rozdziałach 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3.

Wyniki analiz MAIC omówiono poniżej.

Tafa-Len vs Pola-BR

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

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ORR i CRR. Istotną statystycznie przewagę Tafa-Len względem Pola-BR raportowano natomiast dla DOR. Chorzy w grupie Tafa-Len mieli o 66% mniejsze ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą Pola-BR.

Autorzy analizy MAIC w przypadku porównania Tafa-Len vs Pola-BR zwrócili uwagę, że istnieje niepewność dotycząca założeń modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a⁴⁵ dla wyników OS i PFS w populacji ogółem. Zarówno w przypadku OS, jak i PFS założenie proporcjonalnego hazardu nie okazało się prawdziwe, ponieważ krzywe Tafa-Len i Pola-BR przecinały się w czasie około czterech miesięcy. W związku z powyższym, autorzy analizy zdecydowali o uwzględnieniu HR zmiennego w czasie, przyjmując jako graniczny punkt czasowy 4 miesiąc badania, tj. moment, w którym zaobserwowano zmianę trendów w przebiegu krzywych.

Ostatecznie dla OS i PFS przedstawiono analizę dla dwóch podgrup:

- chorych, u których zgon nastąpił w czasie ≤ 4 mies.;
- chorych, u których zgon nastąpił w czasie > 4 mies.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy podgrup, do 4 mies. różnica w OS była podobna w grupie chorych leczonych Tafa-Len oraz Pola-BR. **Warto zaznaczyć, że istotne statystycznie różnice w zakresie OS na korzyść Tafa-Len vs Pola-BR raportowano dla podgrupy z okresem obserwacji > 4 mies. Ryzyko zgonu w grupie Tafa-Len było o 59% niższe w porównaniu z Pola-BR, co potwierdza skuteczność badanej interwencji w zakresie tego punktu końcowego.**

Wyniki analizy MAIC dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR wskazują również na przewagę wnioskowanej interwencji względem Pola-BR w zakresie PFS w podgrupie chorych z okresem obserwacji > 4 mies. Mimo nieistotnych statystycznie różnic między grupami, warto

⁴⁵ Proporcjonalność hazardu zakłada, że stosunek ryzyka (np. wystąpienia progresji lub zgonu) dla obu grup nie zależy od czasu, a zmiana hazardu jest zależna od zmiany wartości zmiennych niezależnych (predyktorów). Przykładowo, jeśli pierwsza terapia zmniejszyła ryzyko zgonu o połowę w porównaniu do drugiej terapii, to w każdym ocenianym punkcie czasowym zmniejszenie ryzyka powinno być o połowę mniejsze. Jeśli badany czynnik nie wpływa w sposób stały w czasie to założenie proporcjonalnego hazardu nie jest spełnione (np. zmniejszenie ryzyka zgonu jest zmienne w czasie) [Collet 2023, Harańczyk 2011].

zaznaczyć, że redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu była o 61% niższa w grupie leczonej Tafa-Len w porównaniu z Pola-BR.

Tafa-Len vs R-GemOx

Po dopasowaniu populacji chorych z badania *L-MIND* oraz *Mounier 2013*, raportowano przewagę wnioskowanej interwencji dla każdego z ocenianych punktów końcowych, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zakresie DOR zgłoszono jedynie medianę bez przedziału ufności (95% CI). Niemożliwe było więc oszacowanie HR dla tego punktu końcowego. Stosunek mediany DOR dla grupy Tafa-Len do mediany DOR dla grupy R-GemOx (zarówno przed dopasowaniem jak i po dopasowaniu populacji) wyniósł 4,39, co wskazuje na przewagę Tafa-Len vs R-GemOx w zakresie dłuższego czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Wynik ten należy jednak interpretować z ostrożnością, ze względu na brak możliwości oszacowania niepewności wyniku.

Porównanie Tafa-Len vs R-GemOx za pomocą analizy MAIC wiąże się z pewnymi ograniczeniami. W badaniu *Mounier 2013* ponad połowa chorych (63%) była leczona wcześniej rytuksymabem, natomiast w badaniu *L-MIND* wszyscy włączeni chorzy stosowali uprzednio rytuksymab. Ograniczyło to możliwość wiarygodnego porównania między badaniami. Dodatkowo, pomiędzy badaniami raportowano różnice w zakresie wcześniejszej liczby terapii, oporności na wcześniejszą terapię, czy wieku chorych (w badaniu *L-MIND* uczestniczyli chorzy, którzy przed przystąpieniem do badania byli intensywniej leczeni, byli częściej oporni na wcześniejsze leczenie oraz byli starsi). Ze względu na znaczne różnice we wskazanych czynnikach, wykonanie dopasowania populacji z badań *L-MIND* i *Mounier 2013* było ograniczone. Wyniki analizy MAIC dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx należy więc interpretować z ostrożnością, ze względu na prawdopodobnie wyższą rzeczywistą korzyść z leczenia Tafa-Len niż przedstawiona w analizie. Porównanie Tafa-Len vs R-GemOx przedstawione w badaniu *RE-MIND2* charakteryzuje się lepszym dopasowaniem chorych, co świadczy o większej wiarygodności wyników (wyniki z badania *RE-MIND2* dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx należy więc traktować jako nadrzędne).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

GLOF vs Tafa-Len

Dla porównania GLOF vs Tafa-Len nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Można zatem wnioskować o podobnej skuteczności analizowanych interwencji.

Zestawienie omówionych wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Wyniki MAIC – analiza skuteczności

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Wynik bez dopasowania (porównanie <i>naïve</i>)	Wynik po dopasowaniu (MAIC)
OS HR (95%CI)				
Tafa-Len vs Pola-BR	Cordoba 2022	GO29365	≤4 mies.: 1,08 (0,38; 3,09) p=0,886	≤4 mies.: 1,82 (0,58; 5,65) p=0,302
			>4 mies.: 0,48 (0,27; 0,86) p=0,013	>4 mies.: 0,41 (0,19; 0,90) p=0,026
Tafa-Len vs R-GemOx	Cordoba 2022	Mounier 2013	0,54 (0,35; 0,83) p=0,006	0,55 (0,28; 1,06) p=0,073
Tafa-Len vs Axi-cel	[REDACTED]			

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Wynik bez dopasowania (porównanie <i>naïve</i>)	Wynik po dopasowaniu (MAIC)
Tafa-Len vs Tisa-cel				
GLOF vs Tafa-Len	<i>AWA Columvi 2024</i>	<i>Dickinson 2022</i>	-	1,060 (0,748; 1,865)
PFS HR (95%CI)				
Tafa-Len vs Pola-BR	<i>Cordoba 2022</i>	<i>GO29365</i>	≤4 mies.: 0,98 (0,50; 1,95) p=0,961	≤4 mies.: 1,42 (0,65; 3,09) p=0,376
			>4 mies.: 0,61 (0,30; 1,27) p=0,186	>4 mies.: 0,39 (0,14; 1,06) p=0,065
Tafa-Len vs R-GemOx	<i>Cordoba 2022</i>	<i>Mounier 2013</i>	0,58 (0,39; 0,88) p=0,010	0,59 (0,30; 1,17) p=0,133
Tafa-Len vs Axi-cel				
Tafa-Len vs Tisa-cel				
GLOF vs Tafa-Len	<i>AWA Columvi 2024</i>	<i>Dickinson 2022</i>	-	0,905 (0,597; 1,857)
ORR OR (95% CI)				
Tafa-Len vs Pola-BR	<i>Cordoba 2022</i>	<i>GO29365</i>	0,81 (0,37; 1,80) p=0,607	0,68 (0,25; 1,86) p=0,450
Tafa-Len vs R-GemOx	<i>Cordoba 2022</i>	<i>Mounier 2013</i>	1,22 (0,57; 2,58) p=0,609	1,42 (0,46; 4,38) p=0,543
GLOF vs Tafa-Len	<i>AWA Columvi 2024</i>	<i>Dickinson 2022</i>	-	1,728 (0,608; 3,452)
CRR OR (95% CI)				

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Wynik bez dopasowania (porównanie <i>naïve</i>)	Wynik po dopasowaniu (MAIC)
Tafa-Len vs Pola-BR	<i>Cordoba 2022</i>	<i>GO29365</i>	0,67 (0,31; 1,46) p=0,309	0,74 (0,27; 2,07) p=0,571
Tafa-Len vs R-GemOx	<i>Cordoba 2022</i>	<i>Mounier 2013</i>	0,73 (0,35; 1,54) p=0,409	1,09 (0,34; 3,54) p=0,882
Tafa-Len vs Axi-cel				
Tafa-Len vs Tisa-cel				
GLOF vs Tafa-Len	<i>AWA Columvi 2024</i>	<i>Dickinson 2022</i>	-	2,022 (0,772; 3,622)
DOR HR (95% CI)				
Tafa-Len vs Pola-BR	<i>Cordoba 2022</i>	<i>GO29365</i>	0,49 (0,23; 1,04), p=0,062	0,34 (0,12; 0,98) p=0,045
Tafa-Len vs R-GemOx	<i>Cordoba 2022</i>	<i>Mounier 2013</i>	Stosunek median: 4,39	Stosunek median: 4,39
GLOF vs Tafa-Len	<i>AWA Columvi 2024</i>	<i>Dickinson 2022</i>	-	1,079 (0,508; 2,237)

Kolorem zielonym oznaczono wyniki wskazujące na korzyść Tafa-Len (pogrubiono wyniki istotne statystycznie). Kolorem żółtym i pogrubieniem oznaczono wyniki istotne statystycznie wskazujące na korzyść komparatora

Warto zwrócić uwagę, że zarówno w przypadku porównania Tafa-Len z Pola-BR, jak i R-GemOx porównania dla tych komparatorów w oparciu o badania kliniczne (odpowiednio *GO29365* oraz *Mounier 2013*) przedstawione w analizie MAIC cechują się większymi ograniczeniami niż porównania w oparciu o badania z rzeczywistej praktyki klinicznej. Ograniczenia te związane są m.in. z trudnościami w dopasowaniu populacji między badaniami, które wynikają z różnic w charakterystyce chorych. W związku z powyższym w celu zachowania spójności między porównaniami dla poszczególnych komparatorów, jako nadrzędne należy uznać wyniki retrospektywnej analizy porównawczej z dopasowaniem kohort chorych (badanie *RE-MIND2*) przedstawione w rozdziale 6.

8. Porównanie skuteczności Tafa-Len z R-GemOx, CAR-T, GLOF oraz LON na podstawie

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

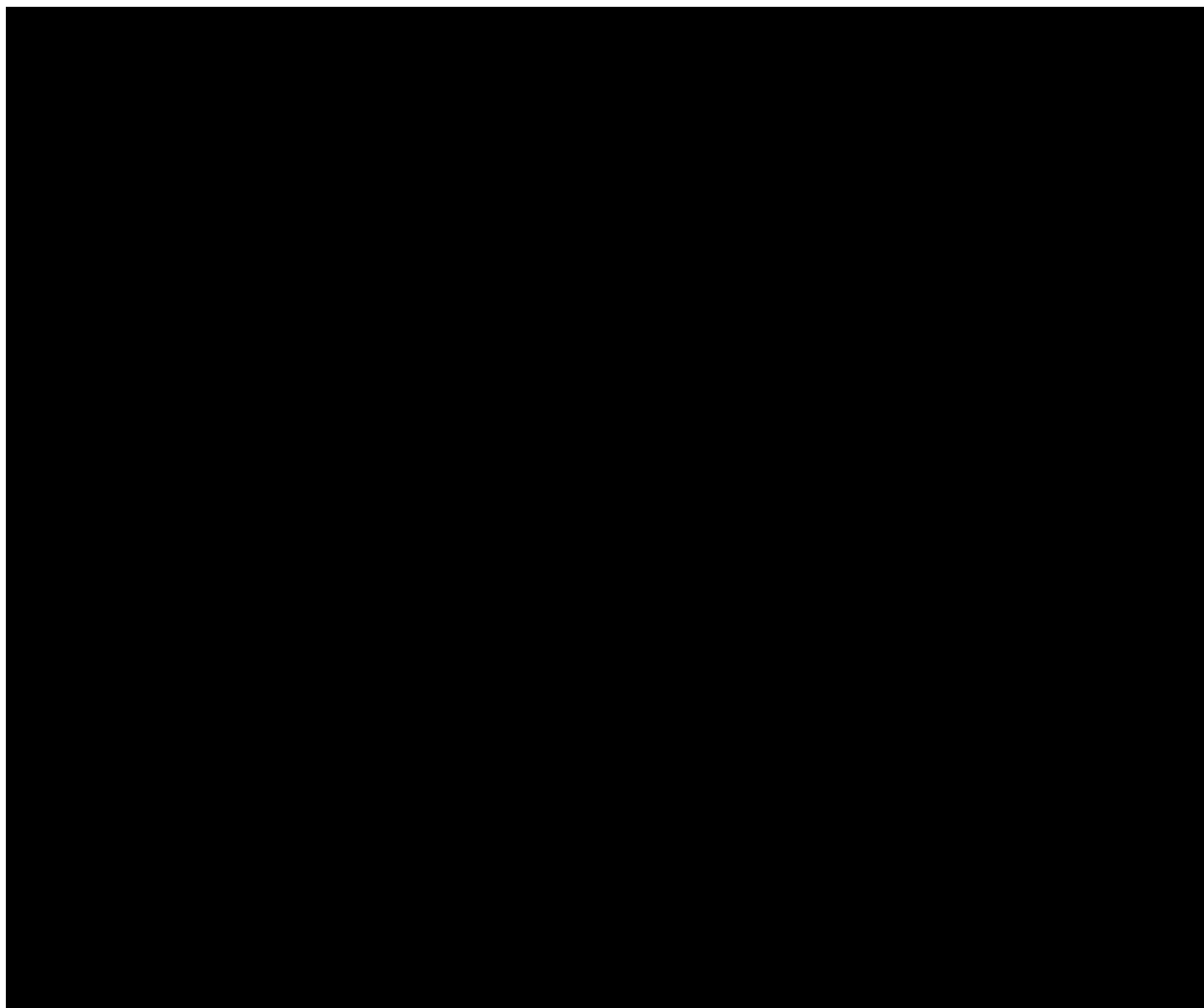
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



9. Ocena bezpieczeństwa tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem – badanie *L-MIND*

Profil bezpieczeństwa tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-Len), a następnie w monoterapii został oceniony na podstawie wyników jednoramiennego badania *L-MIND*.

Wyniki bezpieczeństwa, przedstawiono w oparciu o najdłuższy dostępny okres obserwacji (DCO: 14.11.2022) – publikacja *L-MIND* (Duell 2024). Dodatkowo, wyniki dla AESI uzupełniono o DCO: 30.10.2022 – publikacja *L-MIND* (Duell 2021).

Dla DCO: 14.11.2022 mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie (lenalidomid lub tafasytamab) w zestawie do analizy bezpieczeństwa wynosiła 9,2 mies. (zakres: 0,23; 78,46). Mediana czasu trwania ekspozycji na monoterapię tafasytamabem (po odstawieniu lenalidomidu w dowolnym momencie) wyniosła 13,9 mies. (zakres: 0,23; 67,2) w porównaniu z medianą ekspozycji na tafasytamab wynoszącą 4,1 mies. (zakres, 0,1; 20,8) w analizie pierwotnej i 9,2 mies. (zakres, 0,2; 54,7) w analizie 3-letniej.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE);
- ciężkie TEAE;
- AESI.

Szczegóły przedstawiono w poniższych rozdziałach.

9.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Dla najdłuższego okresu obserwacji (DCO: 14.11.2022) TEAE oraz ciężkie TEAE zgłoszono ogółem u ok. 91% oraz 58% chorych, z kolei TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia raportowano u 64% chorych.

Zgony ogółem raportowano u ok. 56% chorych, przy czym większość nich zgłoszono po zakończeniu leczenia a powodem była głównie postępującą chorobą. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu zgłoszono w przypadku 6 chorych. Żaden zgon spowodowany TEAE nie został uznany za związany z Tafa-Len.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy		Tafa-Len	
				n (%)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem					
L-MIND (Duell 2024)	DCO:14.11.2022	TEAE ogółem		74 (91,4)	81
		TEAE ogółem o ≥3. stopniu nasilenia		52 (64,2)	
		Ciężkie TEAE ogółem		47 (58,0)	
		Zgony	Ogółem	45* (55,6)	
			Z powodu progresji choroby	32 (39,5)	
			Z powodu innego niż progresja choroby	13** (16,0)	
		TEAE prowadzące do zgonu		6 (7,4)	
		TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu		0 (0,0)	
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia		34^ (42,0)	
		TEAE prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia		65^^ (80,2)	

*w tym 8 (9,9%) chorych zmarło w trakcie leczenia (5 chorych z powodu postępującej choroby oraz 3 chorych z przyczyn niezwiązanych z progresją choroby); spośród 37 (45,7%) chorych, którzy zmarli po ukończeniu leczenia, 27 (33,3%) zmarło z powodu postępującej choroby, 9 (11,1%) zmarło z powodów innych niż progresja choroby oraz u 1 (1,2%) zmarłego chorego rola progresji choroby nie została ustalona

**w tym u 1 chorego rola progresji choroby nie została ustalona

^z powodu TEAE, leczenie przerwało odpowiednio 16 (19,8%) chorych leczonych Tafa oraz 18 (22,2%) chorych leczonych Iana; TEAE prowadzące do przerwania leczenia Tafa obejmowały zakażenie Covid-19, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca, gorączkę, nagły zgon, nawracający chłoniak strefy brzeżnej, rak prostaty, udar naczyniowo-mózgowy, zaburzenia poznawcze, zatorowość płucną, niewydolność oddechową, małopłytkowość, zastoinową niewydolność serca, alergiczne zapalenie skóry i zakrzepicę żył głębokich

^^28 chorych wymagało przerwania stosowania Lena, przy czym przerwanie leczenia było spowodowane TEAE u 25 (89,3%) chorych. Przerwanie leczenia spowodowane niedopuszczalną toksycznością wystąpiły u jednego chorego dla każdego z badanych leków

9.2. Ciężkie TEAE

Dla najdłuższego okresu obserwacji (DCO: 14.11.2022) najczęściej zgłaszanymi ciężkimi TEAE były zapalenie płuc (7 chorych), gorączka neutropeniczna (5 chorych), nowotwór (4 chorych). Pozostałe zgłaszane ciężkie TEAE raportowano u nie więcej niż 3 chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania ciężkich TEAE

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Tafa-Len	
			n (%)	N
Ciężkie TEAE				
L-MIND (Duell 2024)	DCO:14.11.2022	Zapalenie płuc	7 (8,6)	81
		Gorączka neutropeniczna	5 (6,2)	
		Nowotwór*	4 (4,9)	
		Zatorowość płucna	3 (3,7)	
		Zakażenie Covid-19*	3 (3,7)	
		Zapalenie oskrzeli	2 (2,5)	
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2 (2,5)	
		Duszność*	2 (2,5)	
		Migotanie przedsionków	2 (2,5)	
		Zastoinowa niewydolność serca	2 (2,5)	

*zakażenia COVID-19, duszność i łagodne nowotwory były zdarzeniami nowo obserwowanymi w najdłuższym okresie obserwacji w porównaniu ze zdarzeniami zarejestrowanymi w analizie 3-letniej

9.3. TEAE

W badaniu raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE) – zaprezentowano zależnie od stopnia nasilenia (dowolny vs ≥ 3 .)

Długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa z najdłuższego dostępnego, 5-letniego okresu obserwacji (DCO:14.11.2022) były spójne z profilem bezpieczeństwa zgłoszonym dla 3-letniego okresu obserwacji w ramach analizy okresowej (DCO:30.10.2020⁴⁶). Podczas

⁴⁶ zgodnie z zasadami ekstrakcji opisanymi w rozdziale 3.8.1, ekstrahowano dane bezpieczeństwa dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. W związku z tym, analizę bezpieczeństwa przedstawiono

długoterminowej obserwacji nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

TEAE ogółem o dowolnym i o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłoszono odpowiednio u ok. 91% i ok. 64% chorych z populacji ogółem. Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia (zgłaszane u $\geq 30\%$ chorych z populacji ogółem) obejmowały neutropenię (49,4%), niedokrwistość (37,0%) oraz biegunkę (37,0%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania TEAE⁴⁷

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia	Tafa-Len	
					n (%)	N
TEAE						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
L-MIND (Duell 2024)	DCO: 14.11.2022	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	Dowolny	11 (13,6)	81
				≥3.	2 (2,4)	
		Zakażenie dróg oddechowych	Ogółem	Dowolny	9 (11,1)	81
				≥3.	0 (0,0)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
L-MIND (Duell 2024)	DCO: 14.11.2022	Neutropenia	Ogółem	Dowolny	40 (49,4)	81
				≥3.	39 (48,1)	
		Małopłytkowość	Ogółem	Dowolny	23 (28,4)	81
				≥3.	13 (16,0)	
		Niedokrwistość	Ogółem	Dowolny	30 (37,0)	81
				≥3.	6 (7,4)	
		Leukopenia	Ogółem	Dowolny	10 (12,3)	81
				≥3.	8 (9,9)	
		Gorączka neutropeniczna	Ogółem	Dowolny	10 (12,3)	81
				≥3.	10 (12,3)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
	DCO:14.11.2022	Zmniejszony apetyt	Ogółem	Dowolny	18 (22,2)	81

w oparciu o dane dla DCO:14.11.2022 [L-MIND (Duell 2024)], Nie ekstrahowano danych bezpieczeństwa dla DCO: 30.10.2020 oraz DCO: 30.11.2018, ponieważ są to dane dla krótszych okresów obserwacji.

⁴⁷ W tabeli przedstawiono TEAE, których częstość raportowania w przypadku dowolnego stopnia nasilenia wynosiła $\geq 10\%$

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia	Tafa-Len	
					n (%)	N
L-MIND (Duell 2024)				≥3.	0 (0,0)	81
		Kaszel	Ogółem	Dowolny	24 (29,6)	
				≥3.	1 (1,2)	81
		Duszność	Ogółem	Dowolny	11 (13,6)	
				≥3.	2 (2,5)	81
		Zapalenie oskrzeli	Ogółem	Dowolny	13 (16,0)	
				≥3.	1 (1,2)	81
		Zapalenie płuc	Ogółem	Dowolny	10 (12,3)	
		≥3.	8 (9,9)			
Zaburzenia żołądka i jelit						
L-MIND (Duell 2024)	DCO:14.11.2022	Nudności	Ogółem	Dowolny	12 (14,8)	81
				≥3.	0 (0,0)	
		Biegunka	Ogółem	Dowolny	30 (37,0)	81
				≥3.	1 (1,2)	
		Wymioty	Ogółem	Dowolny	12 (14,8)	81
				≥3.	0 (0,0)	
		Zaparcia	Ogółem	Dowolny	15 (18,5)	81
				≥3.	0 (0,0)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
L-MIND (Duell 2024)	DCO:14.11.2022	Skurcze mięśni	Ogółem	Dowolny	12 (14,8)	81
				≥3.	0 (0,0)	
		Ból pleców	Ogółem	Dowolny	16 (19,8)	81
				≥3.	3 (3,7)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
L-MIND (Duell 2024)	DCO:14.11.2022	Zmęczenie	Ogółem	Dowolny	14 (17,3)	81
				≥3.	2 (2,5)	
		Obrzęk obwodowy	Ogółem	Dowolny	20 (24,7)	81
				≥3.	0 (0,0)	
		Gorączka	Ogółem	Dowolny	19 (23,5)	81
				≥3.	1 (1,2)	
		Astenia	Ogółem	Dowolny	21 (25,9)	81
				≥3.	2 (2,5)	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych						
L-MIND (Duell 2024)	DCO:14.11.2022	Zwiększone stężenie CRP	Ogółem	Dowolny	9 (11,1)	81
				≥3.	0 (0,0)	
		Hipokaliemia	Ogółem	Dowolny	15 (18,5)	81

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Populacja	Stopień nasilenia	Tafa-Len	
					n (%)	N
				≥3.	5 (6,2)	

9.4. AESI

Dla DCO: 14.11.2022 większość AESI w okresie leczenia Tafa-Len obejmowała zdarzenia hematologiczne; częstość występowania reakcji związanych z infuzją i zakażeń o stopniu nasilenia ≥3 była niska. Najczęstszymi niehematologicznymi AESI była biegunka i obrzęk obwodowy, a większość z nich była stopnia 1/2. Wystąpienie wtórnego nowotworu złośliwego raportowano u 9 chorych.

Dla DCO: 30.10.2020, AESI ogółem wystąpiły u 11 chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Częstość występowania AESI

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Tafa-Len	
			n (%)	N
L-MIND (Duell 2024)	DCO:14.11.2022	Wtórny nowotwór złośliwy	9* (11,1)	81
L-MIND (Duell 2021)	DCO: 30.10.2020	AESI ogółem	11 (13,6)	
		Zaostrzenie nowotworu złośliwego	3 (3,7)	
		Alergiczne zapalenie skóry	3 (3,7)	
		Rak podstawnokomórkowy	2 (2,5)	
		Stany mielodysplastyczne	2 (2,5)	
		Choroba Bowena	1 (1,2)	
		Reakcje związane z infuzją o stopniu nasilenia ≥3	0 (0,0)	
		Zespół lizy guza	0 (0,0)	
		Zespół uwalniania cytokin	0 (0,0)	

*obejmuje rak podstawnokomórkowy w stopniu 1 (1 chory), rak podstawnokomórkowy w stopniu 2 (2 chorych), chorobę Bowena w stopniu 2 (1 chory); rak piersi w stopniu 2 (1 chory); gruczolakorak płuc w stopniu 3 (1 chory), nawracający chłoniak strefy brzeżnej w stopniu 3 (1 chory), rak prostaty w stopniu 3 (1 chory), rak płaskonabłonkowy w stopniu 2 (1 chory)

10. Porównanie bezpieczeństwa Tafa-Len z CIT/CT na podstawie badania *RE-MIND2*

W badaniu *RE-MIND2*, wystąpienie TEAE raportowano u wyższego odsetka chorych w grupie chorych leczonych Tafa-Len w porównaniu z R-GemOx (15,1% vs 5,4% w kohortach chorych po dopasowaniu). Należy jednocześnie zaznaczyć, że wyższy wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w kohorcie Tafa-Len wynika najprawdopodobniej z rygorystycznych warunków rejestracji danych w badaniu klinicznym, w przeciwieństwie do gromadzenia informacji o bezpieczeństwie w praktyce klinicznej. Dodatkowo, chorzy w kohorcie Tafa-Len byli poddani dłuższej ekspozycji na leczenie (mediana: 10 miesięcy) w porównaniu z krótszym okresem obserwacji w kohorcie R-GemOx (mediana: 2,9 miesiąca), co wpłynęło na większą liczbę zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w większości przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia TEAE główną przyczyną była progresja choroby lub zgon, a nie same zdarzenia niepożądane.

Zgon raportowano u 48,6% chorych w grupie Tafa-Len oraz u 74,3% chorych w grupie R- GemOx. Najczęstszą przyczyną zgonu w obydwu grupach była progresja choroby.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Porównanie Tafa-Len vs R-GemOx– analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Tafa-Len, n (%)	N	R-GemOx, n (%)	N
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	b/d**	74	4 (5,4)	74
TEAE prowadzące do przerwania leczenia z powodu toksyczności	b/d		6 (8,1)^	
Zgon*	36 (48,6)^^		55 (74,3)	

*najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby

**autorzy badania podali informację, że 8 chorych leczonych Tafa-Len przerwało leczenie z powodu TEAE. Autorzy podali informację, że wynik ten odpowiada 15,1% chorych po dopasowaniu populacji do chorych leczonych R-GemOx;

^liczbę n obliczono na podstawie odsetka chorych podanego przez autorów w publikacji

^^w publikacji *Nowakowski 2022* podano wartość 48%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana.

11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka

11.1. Zestawienie AE o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla Tafa-Len oraz poszczególnych komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

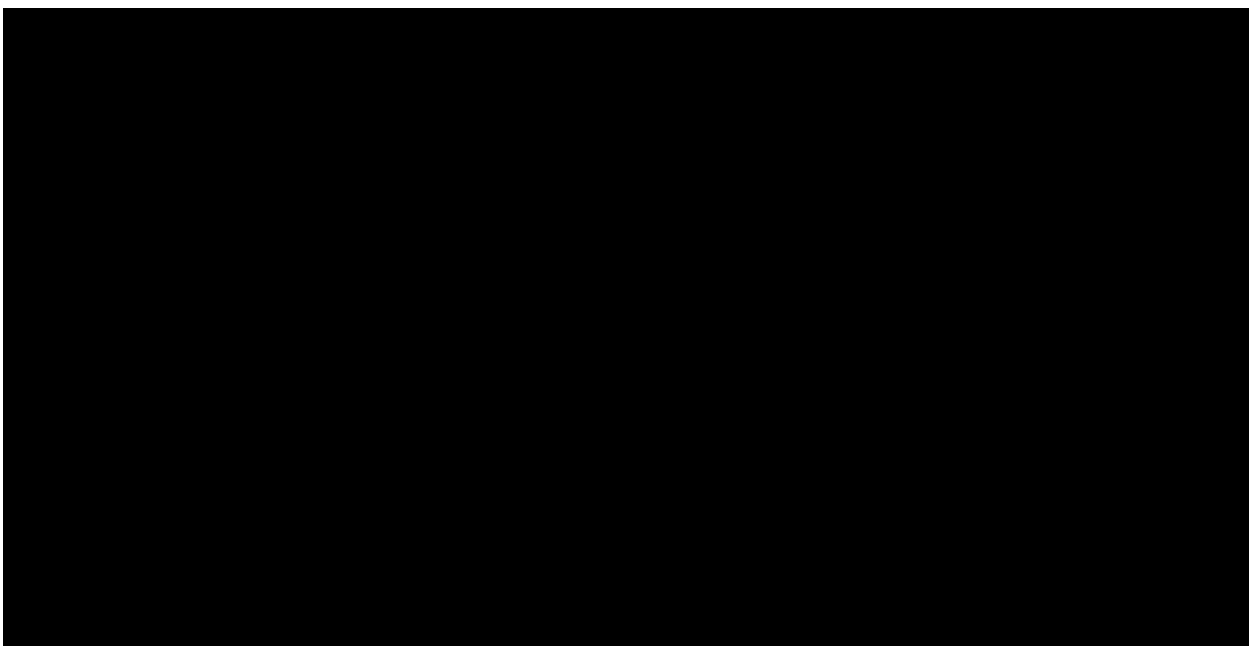
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	I
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	I



11.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Minjuvi®;
- FDA 2024;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

11.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

11.2.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Reakcje związane z infuzją

Mogą występować reakcje związane z infuzją, przy czym ich występowanie zgłaszano częściej podczas pierwszej infuzji. Chorych należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Należy zalecić chorym, aby w przypadku wystąpienia w czasie 24 godzin po podaniu

infuzji objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, wysypki albo problemów z oddychaniem, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia. Przed rozpoczęciem podawania infuzji tafasytamabu należy zastosować u chorych premedykację. W zależności od stopnia nasilenia reakcji związanej z infuzją należy przerwać albo zakończyć podawanie infuzji tafasytamabu i zastosować odpowiednie leczenie.

Supresja szpiku kostnego

Leczenie tafasytamabem może wywołać poważną lub ciężką supresję szpiku kostnego, w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie infuzji tafasytamabu. Informacje dotyczące modyfikacji dawki znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.

Neutropenia

W czasie leczenia tafasytamabem zgłaszano neutropenię, w tym gorączkę neutropeniczną. Należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte colonystimulating factors*), w szczególności u chorych z neutropenią stopnia 3. albo 4. Chorego należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie.

Małopłytkowość

W czasie leczenia tafasytamabem zgłaszano trombocytopenię. Należy rozważyć wstrzymanie podawania produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie ryzyka krwawienia (np. inhibitorów agregacji płytek krwi, leków przeciwzakrzepowych). Chorym należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia.

Zakażenia

W czasie leczenia z zastosowaniem tafasytamabu u chorych występowały zakażenia prowadzące do zgonu i poważne zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Tafasytamab należy podawać chorym z czynnym zakażeniem wyłącznie w przypadku, gdy zakażenie jest odpowiednio leczone i dobrze kontrolowane. Chorzy ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko

zakażenia, w związku z czym należy odpowiednio ich monitorować. Należy zalecić chorym, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem ochrony zdrowia.

Zespół rozpadu guza

Chorzy z dużą łączną objętością guzów i szybko rosnącymi guzami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza. U chorych z DLBCL w czasie leczenia tafasytamabem obserwowano zespół rozpadu guza. Przed rozpoczęciem leczenia tafasytamabem należy podjąć odpowiednie działania/ zastosować odpowiednią profilaktykę zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W czasie leczenia tafasytamabem chorych należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa szczepień szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje po leczeniu tafasytamabem i nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje jednocześnie z leczeniem tafasytamabem.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera 37,0 mg sodu na 5 fiolek (dawka dla pacjenta o masie ciała 83 kg), co odpowiada 1,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

11.2.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane to: zakażenia (73%), neutropenia (51%), astenia (40%), niedokrwistość (36%), biegunka (36%), trombocytopenia (31%), kaszel (26%), obrzęk obwodowy (24%), gorączka (24%), zmniejszenie łaknienia (22%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (26%), w tym zapalenie płuc (7%), i gorączka neutropeniczna (6%).

U 15% chorych doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego

zaprzestania stosowania tafasytamabu były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (5%), zaburzenia układu nerwowego (2,5%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2,5%).

Częstość występowania modyfikacji dawki albo przerw w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wynosiła 65%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerw w leczeniu tafasytamabem były zaburzenia krwi i układu chłonnego (41%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w ramach badań klinicznych wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstości występowania działań niepożądanych podano w oparciu o kluczowe badanie fazy II MOR208C203 (*L-MIND*) z udziałem 81 chorych. Chorzy byli narażeni na działanie tafasytamabu przez okres o medianie 7,7 miesiąca. Częstości występowania działań niepożądanych określone w ramach badań klinicznych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, przy czym przyczyna pewnego odsetka zdarzeń w przypadku danego działania niepożądanego może być inna niż produkt leczniczy, na przykład choroba, inne leki albo przyczyny niezwiązane.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działanie niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 46.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych tafasytamabem*

	Tafasytamab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne zakończone zgonem (np. aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych)	Bardzo często
	Posocznica (w tym posocznica neutropeniczna)	Często

	Tafasytamab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak podstawnokomórkowy	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia	Bardzo często
	Limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Hipogammaglobulinemia	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, osłabienie łaknienia	Bardzo często
	Hipokalcemia, hipomagnezemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy parestezja, opaczne odczuwanie smaku	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Bardzo często
	Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, nieżyt nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, zaparcia, wymioty, nudności, ból brzucha	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia, wzrost aktywności aminotransferaz (w tym wzrost aktywności AlAT lub AST), wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy)	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, np. wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa)	Bardzo często
	Świąd, wypadanie włosów, rumień, nadmierna potliwość	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bole pleców, skurcze mięśni	Bardzo często
	Ból stawów, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (w tym ogólne złe samopoczucie), uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka	Bardzo często
	Zapalenie błon śluzowych	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Często

*w porównaniu z częstościami występowania podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem lenalidomidu, częstości występowania innych niż hematologiczne działań niepożądanych podczas stosowania tafasytamabu w monoterapii były mniejsze o $\geq 10\%$ w przypadku zmniejszenia łaknienia, astenii, hipokaliemii, zaparcia, nudności, skurczów mięśni, duszności i zwiększenia stężenia białka C-reaktywnego

11.2.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Supresja szpiku kostnego

Leczenie tafasytamabem może wywołać poważną albo ciężką supresję szpiku kostnego, w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość. W badaniu *L-MIND* supresja szpiku kostnego (tj. neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia albo niedokrwistość) występowała u 65,4% chorych leczonych tafasytamabem. Supresję szpiku kostnego leczono przez zmniejszenie dawki albo przerwanie stosowania lenalidomidu, przerwanie stosowania tafasytamabu lub podanie G-CSF. Supresja szpiku kostnego prowadziła do przerwania stosowania tafasytamabu w 41% przypadków, a do zaprzestania stosowania tafasytamabu w 1,2% przypadków.

Neutropenia/ gorączka neutropeniczna

Częstość występowania neutropenii wynosiła 51%. Częstość występowania neutropenii stopnia 3. albo 4. wynosiła 49%, a gorączki neutropenicznej stopnia 3. albo 4. wynosiła 12%. Mediana (zakres) czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci neutropenii wynosiła 8 (1; 222) dni. Mediana (zakres) czasu do wystąpienia neutropenii po raz pierwszy wynosiła 49 (1; 994) dni.

Małopłytkowość

Częstość występowania trombocytopenii wynosiła 31%. Częstość występowania trombocytopenii stopnia 3. albo 4. wynosiła 17%. Mediana (zakres) czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci trombocytopenii wynosiła 11 (1; 470) dni. Mediana (zakres) czasu do wystąpienia trombocytopenii po raz pierwszy wynosiła 71 (1; 358) dni.

Niedokrwistość

Częstość występowania niedokrwistości wynosiła 36%. Częstość występowania niedokrwistości stopnia 3. albo 4. wynosiła 7%. Mediana (zakres) czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci niedokrwistości wynosiła 15 (1; 535) dni. Mediana (zakres) czasu do wystąpienia niedokrwistości po raz pierwszy wynosiła 49 (1; 1129) dni. Gdy chorzy uczestniczący w badaniu *L-MIND* przeszli ze stosowania tafasytamabu i lenalidomidu w fazie leczenia skojarzonego na wyłącznie tafasytamab w fazie kontynuacyjnej obejmującej monoterapię, częstości występowania zdarzeń hematologicznych spadły o co najmniej 20%

w przypadku neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości; nie zgłaszano żadnych przypadków gorączki neutropenicznej podczas stosowania tafasytamabu w monoterapii.

Zakażenia

W badaniu *L-MIND* zakażenia występowały u 73% chorych. Częstość występowania zakażeń stopnia 3. albo 4. wynosiła 28%. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami stopnia ≥ 3 . były zapalenie płuc (7%), zakażenia dróg oddechowych (4,9%), zakażenia dróg moczowych (4,9%) i posocznica (4,9%). U <1% chorych zakażenie zakończyło się zgonem (zapalenie płuc) w czasie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Mediana (zakres) czasu do wystąpienia zakażenia stopnia 3. albo 4. po raz pierwszy wynosiła 62,5 (4; 1014) dni. Mediana (zakres) czasu trwania dowolnego zakażenia wynosiła 11 (1; 392) dni. Zakażenie doprowadziło do przerwania dawkowania tafasytamabu w 27% przypadków, a do zaprzestania stosowania tafasytamabu w 4,9% przypadków.

Reakcje związane z infuzją

W badaniu *L-MIND* reakcje związane z infuzją występowały u 6% chorych. Wszystkie reakcje związane z infuzją były stopnia 1. i ustępowały w dniu ich wystąpienia. 80% tych reakcji występowało w czasie cyklu 1. albo 2. Do objawów podmiotowych należały dreszcze, uderzenia gorąca, duszność i nadciśnienie tętnicze.

Immunogenność

U 245 chorych leczonych tafasytamabem nie stwierdzono pojawienia się przeciwciał przeciwko tafasytamabowi w związku z leczeniem ani zwiększenia ich miana w związku z leczeniem. U 17 (6,9%) z 245 chorych wykryto występujące przeciwciała przeciwko tafasytamabowi w wywiadzie, przy czym nie miały one wpływu na farmakokinetkę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania tafasytamabu.

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Spośród 81 chorych leczonych w ramach badania *L-MIND* 56 (69%) chorych było w wieku >65 lat. Wśród chorych w wieku >65 lat częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w czasie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*) była wyższa pod względem liczbowym (55%) niż wśród chorych w wieku ≤ 65 lat (44%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego.

11.2.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2024 roku wskazano na następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem tafasytamabu:

- reakcje związane z infuzją;
- supresja szpiku kostnego;
- zakażenia;
- toksyczność zarodkowo-płodowa.

Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ chorych) przy stosowaniu tafasytamabu w populacji chorych na DLBCL wskazano neutropenię, zmęczenie, niedokrwistość, biegunkę, małopłytkowość, kaszel, gorączkę, obrzęk obwodowy, zakażenie dróg oddechowych i zmniejszony apetyt.

11.2.3. 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 Minjuvi®. 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* i *WHO UMC* należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory

łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Tabela 47.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 16.03.2025)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	220
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	478
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	234
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	150
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	607
Baza WHO (data zbierania danych: 16.03.2025)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	175
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	406
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	204
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	643
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	146

11.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Według EMA EPAR 2021 opcje leczenia chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL niekwalifikujących się do ASCT są ograniczone. Wytyczne ESMO zalecają udział w badaniach klinicznych, leczenie schematami ratunkowymi opartymi na platynie i/lub gemcytabinie (z/ bez rytuksymabu). Monoterapia Tafa-Len jest uznana za istotną klinicznie w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej i ASCT [EMA EPAR 2021].

Kluczowe badanie *L-MIND* dla tafasytamabu wykazało wysoką częstotliwość występowania zakażeń, neutropenii i zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Jednakże, tego typu działania niepożądane są spodziewane w opornych na leczenie i nawrotowych chorobach hematologicznych i możliwe jest zminimalizowanie tych dolegliwości [EMA EPAR 2021].

Skuteczność Tafa uznawana jest za **klinicznie istotną** na podstawie ORR wynoszącego 56,8% oraz wskaźnika CRR 39,5%. Stanowi on produkt leczniczy o innym mechanizmie działania niż produkty do tej pory zatwierdzone w tym samym wskazaniu. Dodatkowo, jest

ściśle monitorowany i aktywnie kontrolowany, m.in. poprzez modyfikację dawkowania, co stawia to leczenie bardzo wysoko w rankingu skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL, dla których nie ma już innych alternatywnych opcji leczenia [EMA EPAR 2021].

Przedstawiono potrzebę dodatkowych badań, które potwierdzą profil bezpieczeństwa stosowania tafasytamabu. Wiadomo jednak, że wśród chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL korzyści ze stosowania Tafa w porównaniu z ryzykiem są znacząco wyższe [EMA EPAR 2021].

W celu oceny profilu bezpieczeństwa potrzebna jest długoterminowa analiza, jednakże według dokumentu *EMA EPAR 2021* aktualnie ocena stosunku korzyści do ryzyka jest dodatnia.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono także na podstawie danych z dokumentu *EMA RMP 2021*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA RMP 2021*, do **istotnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem Minjuvi® należy postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia. Nie zebrano informacji w związku ze stosowaniem tafasytamabu u kobiet w ciąży i w czasie laktacji u chorych, którzy niedawno przyjmowali leki niszczące komórki B lub chemioterapię oraz w długoterminowym bezpieczeństwie [EMA RMP 2021].

Równocześnie warto zaznaczyć że wskazane dokumenty opublikowano w 2021 roku. Obecnie dostępne są długookresowe (okres obserwacji wynoszący 5 lat) wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Tafa-Len nieuwzględnione w dokumentach EMA.

12. Ograniczenia

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

- brak badań klinicznych z aktywną grupą kontrolną dla Tafa-Len – w analizie wykorzystano dowody z jednoramiennego badania eksperymentalnego *L-MIND*. Równocześnie warto zaznaczyć, że w dokumencie *EMA EPAR* wskazano, że wybór punktów końcowych w badaniu *L-MIND* jest prawidłowy. Ponadto pierwszorzędowy punkt końcowy (ORR) oceniano dla całego okresu obserwacji badania w związku z czym wielkość próby i odpowiadająca jej moc badania została określona jako akceptowalna. Dodatkowo podkreślono, że klinicznie istotny wpływ Tafa był konsekwentnie obserwowany we wszystkich analizach wrażliwości, niezależnie od histologii nowotworu czy przyczyn braku kwalifikacji do ASCT [EMA EPAR 2021];
- dla porównania Tafa-Len z komparatorami (Pola-BR, CIT/CT oraz CAR-T) przedstawiono wyniki retrospektywnego badania kohortowego *RE-MIND2*. W badaniu *RE-MIND2* dopasowano populację chorych z badania *L-MIND* do chorych z kohorty obserwacyjnej. Pomimo dopasowania populacji chorych i znaczenia klinicznego wyników przedstawionych w badaniu *RE-MIND2*, należy mieć na uwadze, że projekt badania nie zastępuje danych zrandomizowanych i niesie ze sobą ograniczenia, wynikające z retrospektywnego zbierania danych i niemożności pełnej kontroli nad czynnikami zakłócającymi. W obliczu braku dostępnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len z komparatorami, badanie *RE-MIND2* należy traktować jednak jako cenne i nadrzędne źródło danych nad analizami MAIC;
- w celu porównania Tafa-Len z komparatorami (Pola-BR, CIT/CT, █████ GLOF oraz █████ w raporcie uwzględniono również wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC 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. Należy jednak zauważyć, że analiza MAIC umożliwia zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego

i zwiększenie wiarygodności wykonanych porównań interwencji i komparatorów. Co istotne, uwzględnione w niniejszym raporcie analizy MAIC zostały wykonane zgodnie z techniczną dokumentacją *NICE 2013* dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji;

- nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego dla Tafa-Len vs EPCO. Jedyne odnalezione badanie RCT dla EPCO to badanie *EPCORE NHL-1*. W celu oceny możliwości wykonania porównania pośredniego, przeprowadzono ocenę homogeniczności badań *L-MIND* oraz *EPCORE NHL-1* w wyniku której stwierdzono, że badania cechują się znaczną heterogenicznością i przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego w oparciu o nie jest niemożliwe. Należy jednak podkreślić, że epkorytamab stanowi komparator dla wnioskowanej interwencji wyłącznie na ≥ 3 . linii leczenia, a więc nie obejmuje całej wnioskowanej populacji;

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawiono również analizę bezpieczeństwa z badania *RE-MIND2* dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx. Należy także podkreślić, że w *Analizie Problemu Decyzyjnego* zaprezentowano zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla każdego z komparatorów w oparciu o *Charakterystyki Produktów Leczniczych*;

- w niniejszej analizie nie dokonano bezpośredniej oceny wpływu wnioskowanej interwencji na jakość życia chorych. Jednakże oceniano m.in. progresję choroby, która ma istotny wpływ na jakość życia chorych. Wyniki analizy wskazują na wysoką skuteczność kliniczną terapii Tafa-Len, co wyraża się wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi, a także wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego przeżycia. W oparciu o te wyniki oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, można przypuszczać, że zastosowanie tej interwencji może opóźnić pogorszenie jakości życia wynikające z progresji choroby lub zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;

- w badaniu *RE-MIND2* porównanie Tafa-Len vs CAR-T przedstawiono dla obydwu terapii CAR-T łącznie (Axi-cel i Tisa-cel). Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy przedstawiono również wyniki analizy MAIC dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel i Tisa-cel;
- wyniki dla DOR przedstawione w analizie MAIC dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR należy interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką wartość ESS.

Dodatkowo autorzy badania *L-MIND* wskazują na następujące ograniczenia analizy:

- otwarty, jednoramienny projekt badania, który uniemożliwił porównanie z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z danymi Orphanet DLBCL jest chorobą rzadką [Orphanet 2024] co może ograniczać możliwość przeprowadzania badań RCT;
- około połowa chorych otrzymała tylko jedną wcześniejszą linię leczenia i została uznana przez badaczy jako niekwalifikująca się do przeszczepienia komórek macierzystych podczas gdy u chorych tych można było rozważyć przeprowadzenie ASCT, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących;
- wyższy odsetek chorych z odpowiedzią wśród chorych z niskim lub pośrednim ryzykiem według IPI (0-2) sugeruje, że korzyść z leczenia Tafa-Len u chorych z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem według IPI (3-5) wymaga dalszego potwierdzenia.

Autorzy badania *RE-MIND2* wskazują na następujące ograniczenia:

- chorzy z kohorty obserwacyjnej w badaniu *RE-MIND2* zostali dopasowani do populacji chorych z badania *L-MIND* na podstawie określonych kryteriów. W związku z tym wyniki mogą nie być bezpośrednio porównywalne z innymi badaniami klinicznymi dotyczącymi leczenia CAR-T czy Pola-BR, szczególnie w populacjach bardziej zróżnicowanych pod względem charakterystyki demograficznej;
- w badaniu *RE-MIND2* zastosowano ograniczoną liczbę zmiennych do dopasowania: W porównaniach zastosowano 6 kluczowych zmiennych klinicznych do porównania Tafa-Len z Pola-BR i CAR-T oraz 9 kluczowych zmiennych do porównania Tafa-Len z R-GemOx. Chociaż pozwoliło to na zwiększenie wielkości próby, mogło jednak ograniczyć pełną kontrolę nad potencjalnymi różnicami w badanych populacjach. Warto jednak podkreślić, że w badaniu *RE-MIND2* przeprowadzono także dodatkowe analizy wrażliwości, których wyniki były spójne z analizą główną;

- autorzy *Cordoba 2022* wskazują, że nie wszystkie znane i potencjalne czynniki prognostyczne i modyfikatory efektów leczenia mogły zostać uwzględnione w analizie, co może prowadzić do niepewności w wynikach. Dotyczy to zwłaszcza czynników, które nie były raportowane w badaniach dla komparatorów [Cordoba 2022];
- dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx, ESS dla Tafa-Len była zmniejszona o 75% w porównaniu z oryginalną wielkością próby w badaniu *L-MIND*, co może skutkować większą niepewnością otrzymanych wyników [Cordoba 2022];
- w badaniach zastosowano różne wersje kryteriów odpowiedzi na leczenie (w badaniu *Mounier 2013* oceniano odpowiedź zgodnie z kryteriami IWG z 1999 roku, w badaniu *L-MIND* zastosowano kryteria IWG z 2007 roku, natomiast w badaniu *GO29365* zastosowano zmodyfikowane kryteria *Lugano 2014*) [Cordoba 2022];

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia analizy MAIC dla porównania Tafa-Len vs GLOF (publikacja AWA *Columvi* 2024):

- w związku z tym, że wyniki dla porównania Tafa-Len vs GLOF przedstawiono na podstawie danych zwartych w *Analizie weryfikacyjnej* dla produktu leczniczego Columvi® oraz AKL Columvi® pełna ocena ograniczeń analizy nie była możliwa. Analitycy AOTMiT jako ograniczenie wskazali brak wspólnego ramienia referencyjnego. Warto zaznaczyć, że zgodnie z oceną AOTMiT, analiza MAIC jest często jedynym sposobem dostosowania różnic między próbami m.in. w chorobach nowotworowych o złym rokowaniu czy chorobach rzadkich takich jak DLBCL [AWA Columvi 2024];

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Minjuvi® oceniono w oparciu o wyniki otwartego, jednoramiennego badania *L-MIND*, w którym uczestniczyło 81 dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Tafa-Len względem komparatorów (Pola-BR, R-GemOx [REDACTED] GLOF oraz [REDACTED] przedstawiono w oparciu o wyniki badania *RE-MIND2* oraz/lub analizy MAIC.

13.1. Skuteczność Tafa-Len

Wyniki badania *L-MIND* potwierdzają skuteczność Tafa-Len stosowanego u chorych na R/R DLBCL. Warto zaznaczyć, że dla ORR i CRR Tafa-Len wykazał wyższą skuteczność w grupie chorych przyjmujących badaną interwencję na 2. linii leczenia, która w większości odzwierciedla wnioskowaną populację.

Dla DCO: 30.11.2018, wykazano że:

- częstość występowania ORR wg ICR (CRR oraz PRR) wyniosła w populacji ogółem 60,0%;
- w populacji ogółem częstość występowania CRR wynosiła 42,5%;
- mediana DOR u chorych z ORR wyniosła 21,7 mies., u chorych z CRR nie została osiągnięta;
- w populacji chorych ogółem mediana OS nie została osiągnięta;
- estymowany odsetek chorych z OS w czasie 12 i 18 mies. wyniósł odpowiednio 74% oraz 64%;
- w populacji chorych ogółem mediana PFS wyniosła ok. 12,1 mies., a estymowany odsetek chorych z PFS w czasie 12 i 18 miesięcy wyniósł odpowiednio 50% oraz 46%.

Dodatkowo wyniki wskazują, że mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (CRR lub PRR) wynosiła 2,0 mies. Wyniki długookresowe wskazują na utrzymywanie się czasu do wystąpienia odpowiedzi na tym samym poziomie.

Wyniki dla tego punktu końcowego wskazują na stosunkowo szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas terapii Tafa-Len, co jest uważane za korzystne w populacji chorej na agresywną i szybko postępującą chorobę [EMA 2024].

Progresję choroby lub zgon raportowano ogółem u ok. 49% chorych. Warto zaznaczyć, że u chorych z CRR częstość występowania progresji lub zgonu była niska i wyniosła jedynie ok. 9%.

Dla DCO: 30.10.2020, wykazano że:

- częstość występowania ORR wg ICR (CRR oraz PRR) wyniosła w populacji ogółem 57,5%;
- w populacji ogółem częstość występowania CRR wyniosła 40,0%;
- w populacji chorych opornych na ostatnią terapię częstość ORR wyniosła 60,0%, częstość CRR wyniosła 40,0%;
- mediana DOR u chorych z ORR wydłużyła się ponad dwukrotnie, do 43,9 mies.;
- mediana OS wyniosła 33,5 mies. a estymowany odsetek chorych z CRR, u których utrzymano OS w czasie 18 miesięcy wyniósł 96,9%;
- mediana PFS wyniosła 11,6 mies.,

Dla DCO: 14.11.2022, wykazano że:

- częstość występowania ORR wg ICR (CRR oraz PRR) wyniosła w populacji ogółem 57,5%;
- w populacji ogółem częstość występowania CRR wyniosła 41,3%;
- w populacji chorych na 2. linii terapii częstość występowania ORR wyniosła 67,5%, natomiast częstość CRR wyniosła 52,5%;
- w populacji chorych na ≥ 2 . linii terapii częstość występowania ORR wyniosła 47,5%, natomiast częstość CRR wyniosła 30,0%;
- mediana OS wyniosła 33,5 mies.;
- mediana PFS wyniosła 11,6 mies. mediana PFS w podgrupie chorych na 2. linii leczenia była ponad dwukrotnie większa i wyniosła 23,5 mies.

13.2. Bezpieczeństwo Tafa-Len

Ocena bezpieczeństwa Tafa-Len dla DCO: 14.11.2022

Dla najdłuższego okresu obserwacji TEAE oraz ciężkie TEAE zgłoszono ogółem u ok. 91% oraz 58% chorych, z kolei TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia raportowano u 64% chorych. Zgony ogółem raportowano u ok. 56% chorych, przy czym większość nich zgłoszono po zakończeniu leczenia a powodem była głównie postępująca choroba. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu zgłoszono w przypadku 6 chorych. Żaden zgon spowodowany TEAE nie został uznany za związany z Tafa-Len.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi TEAE były zapalenie płuc (7 chorych), gorączka neutropeniczna (5 chorych), nowotwór (4 chorych). Pozostałe zgłaszane ciężkie TEAE raportowano u nie więcej niż 3 chorych.

Długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa z najdłuższego dostępnego, 5-letniego okresu obserwacji były spójne z profilem bezpieczeństwa zgłoszonym dla 3-letniego okresu obserwacji w ramach analizy okresowej (DCO:30.10.2020). Podczas długoterminowej obserwacji nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

TEAE ogółem o dowolnym i o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłoszono odpowiednio u ok. 91% i ok. 64% chorych z populacji ogółem. Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia (zgłaszane u $\geq 30\%$ chorych z populacji ogółem) obejmowały neutropenię (49,4%), niedokrwistość (37,0%) oraz biegunkę (37,0%).

Większość AESI w okresie leczenia Tafa-Len obejmowała zdarzenia hematologiczne; częstość występowania reakcji związanych z infuzją i zakażeń o stopniu nasilenia ≥ 3 była niska. Najczęstszymi niehematologicznymi AESI była biegunka i obrzęk obwodowy, a większość z nich była stopnia 1/2. Wystąpienie wtórnego nowotworu złośliwego raportowano u 9 chorych.

13.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla tafasytamabu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Minjuvi®*, dokumentu *FDA 2024* oraz danych dotyczących działań niepożądanych produktu leczniczego zawartych w bazach ADRReports oraz WHO UMC. Na podstawie dokumentów *EMA EPAR 2021* oraz *EMA RMP 2021* oceniono stosunek korzyści do ryzyka analizowanej interwencji.

Według danych z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Minjuvi®*, do najczęściej występujących działań niepożądanych należą m.in.: zakażenia, neutropenia, astenia, niedokrwistość, biegunka, trombocytopenia, kaszel, obrzęk obwodowy, gorączka oraz zmniejszenie łaknienia. Do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu doszło u 15% chorych z powodu m.in. zakażenia i zarażenia pasożytniczego, zaburzenia układu nerwowego oraz układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

W dokumencie *FDA 2024* wskazano następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności w związku ze stosowaniem tafasytamabu: reakcja związana z infuzją, supresja szpiku kostnego, zakażenie lub toksyczność zarodkowo-płodowa.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tafasytamabu przedstawionych w bazach ADRReports oraz WHO UMC zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Według *EMA EPAR 2021* opcje leczenia chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL niekwalifikujących się do ASCT są ograniczone. Monoterapia Tafa-Len jest uznana za istotną klinicznie w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej i ASCT [EMA EPAR 2021].

W dokumentach EMA skuteczność Tafa uznano za **klinicznie istotną** na podstawie ORR wynoszącego 56,8% oraz wskaźnika CRR 39,5%. Tafasytamab wykazuje inny mechanizm działania niż produkty do tej pory zatwierdzone w tym samym wskazaniu. Dodatkowo, jest ściśle monitorowany i aktywnie kontrolowany, m.in. poprzez modyfikację dawkowania, co stawia to leczenie bardzo wysoko w rankingu skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL, dla których nie ma już innych alternatywnych opcji leczenia [EMA EPAR 2021].

W związku z powyższym stosunek korzyści do ryzyka dla stosowania tafasytamabu uznano za korzystny.

13.4. Porównanie z komparatorami

W związku z tym, że główne badanie dla wnioskowanej interwencji było badaniem jednoramiennym (brak możliwości porównania poprzez wspólną referencję), w celu porównania Tafa-Len z terapiami stanowiącymi komparatory, w niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki badania *RE-MIND2* oraz uzupełniającymi wyniki analizy MAIC.

Ze względu na różnice w sposobie dopasowania chorych, za nadrzędne uznano wyniki porównania z dopasowaniem metodą PSM (badanie *RE-MIND2*). Metoda ta polega bowiem na wyselekcjonowaniu takiej grupy kontrolnej i dopasowywaniu jej do grupy leczonej interwencją w taki sposób, że rozkłady charakterystyk w obu grupach jest zbalansowany. Co istotne, do szacowania efektów interwencji można przystąpić dopiero, gdy jakość dopasowania grupy kontrolnej można uznać za satysfakcjonującą [Denkowska 2015]. W związku z tym wyniki porównania z dopasowaniem metodą PSM cechuje wyższa wiarygodność niż wyniki analizy MAIC, w której większa redukcja ESS wiąże się z większą niepewnością wyniku.

Wyniki analiz wskazują, że ryzyko **zgonu (OS)** w grupie leczonej Tafa-Len było:

- o ok. **56% niższe** w porównaniu do Pola-BR – różnica istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej (*RE-MIND2*). Również analiza MAIC w podgrupie chorych, u których zgon nastąpił w czasie >4 mies. wykazała przewagę Tafa-Len – ryzyko zgonu było o **59% niższe** w porównaniu do Pola-BR (różnica istotna statystycznie);
- o ok. **53% niższe** w porównaniu do R-GemOx – różnica istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej (*RE-MIND2*). Również analiza MAIC wykazała przewagę Tafa-Len – ryzyko zgonu było o **45% niższe** w porównaniu do R-GemOx (różnica nieistotna statystycznie);



- podobne do ryzyka zgonu w grupie leczonej GLOF (analiza MAIC).

Wyniki analiz wskazują, że ryzyko **progresji choroby lub zgonu (PFS)** w grupie leczonej Tafa-Len było:

- o ok. **52% niższe** w porównaniu do Pola-BR (*RE-MIND2*). Również analiza MAIC w podgrupie chorych, u których zgon nastąpił w czasie >4 mies. wykazała przewagę

Tafa-Len – ryzyko progresji choroby lub zgonu było o **61% niższe** w porównaniu do Pola-BR. W obu przypadkach różnica była nieistotna statystycznie, choć górna granica 95% była blisko progu istotności;

- o ok. **57% niższe** w porównaniu do R-GemOx – różnica istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej (*RE-MIND2*). Również analiza MAIC wykazała przewagę Tafa-Len – ryzyko progresji choroby lub zgonu było o **41% niższe** w porównaniu do R-GemOx (różnica nieistotna statystycznie);
- o ok. **39% niższe** w porównaniu do CAR-T (*RE-MIND2*). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- podobne do ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej GLOF (analiza MAIC).

Wyniki analiz wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia **odpowiedzi ORR** w grupie leczonej Tafa-Len było:

- wyższe w porównaniu do Pola-BR w badaniu *RE-MIND2* (różnice były jednak nieistotne statystycznie) oraz podobne w porównaniu do Pola-BR w analizie MAIC;
- o ok. **23% wyższe** w porównaniu do R-GemOx – różnica istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej (*RE-MIND2*). Również analiza MAIC wykazała przewagę Tafa-Len w porównaniu do R-GemOx (różnica była jednak nieistotna statystycznie);
- podobne w porównaniu do CAR-T (*RE-MIND2*), różnice między grupami nie były istotne statystycznie.
- podobne w porównaniu do GLOF (analiza MAIC), różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki analiz wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia **odpowiedzi CRR** w grupie leczonej Tafa-Len było:

- wyższe w porównaniu do Pola-BR w badaniu *RE-MIND2* (różnice były jednak nieistotne statystycznie) oraz podobne w porównaniu do Pola-BR w analizie MAIC;
- o ok. **16% wyższe** w porównaniu do R-GemOx – różnica istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej (*RE-MIND2*). Również analiza MAIC wykazała przewagę Tafa-Len w porównaniu do R-GemOx (różnica była jednak nieistotna statystycznie);

podobne w porównaniu do CAR-T (*RE-MIND2*), różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

- podobne w porównaniu do GLOF (analiza MAIC), różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Podsumowanie wyników skuteczności

Porównanie	Analiza	OS HR (95% CI)	PFS HR (95% CI)	ORR RD/OR (95% CI)^	CRR RD/OR (95% CI)^
Tafa-Len vs Pola-BR	<i>RE-MIND2</i>	0,441 (0,203; 0,956)	0,482 (0,217; 1,073)	RD=4,17 (-25,626; 33,427)	RD=8,33 (-21,656; 37,257)
	MAIC	0,41 (0,19; 0,90)*	0,39 (0,14; 1,06)*	OR=0,68 (0,25; 1,86)	OR=0,74 (0,27; 2,07)
				-	-
Tafa-Len vs R-GemOx	<i>RE-MIND2</i>	0,467 (0,305; 0,714)	0,433 (0,288; 0,653)	RD=22,91 (6,285; 38,722)	RD=16,22 (-0,548; 32,318)^
	MAIC	0,55 (0,28; 1,06)	0,59 (0,30; 1,17)	OR=1,42 (0,46; 4,38)	OR=1,09 (0,34; 3,54)
Tafa-Len vs CAR-T	<i>RE-MIND2</i>	0,953 (0,475; 1,913)	0,612 (0,302; 1,240)	RD=-16,22 (-38,970; 7,877)	RD=-5,41 (-28,865; 18,500)
GLOF vs Tafa-Len	MAIC	1,060 (0,748; 1,865)	0,905 (0,597; 1,857)	OR=1,728 (0,608; 3,452)	OR=2,022 (0,772; 3,622)

Kolorem zielonym oznaczono wyniki wskazujące na korzyść Tafa-Len (pogrubiono wyniki istotne statystycznie). Kolorem żółtym i pogrubieniem oznaczono wyniki istotne statystycznie wskazujące na korzyść komparatora

*wyniki dla podgrupy chorych, u których zgon nastąpił w czasie >4 mies.

^RD przedstawiono jako wartość procentową

^^autorzy badania *RE-MIND2* w publikacji Nowakowski 2022 podają, że wynik jest istotny statystycznie, jednak podano rozbieżną wartość p (zarówno p=0,05, jak i p<0,05). Przyczyna rozbieżności nie jest znana. Warto zaznaczyć, że wartość RD podana przez autorów wskazuje na nieistotną statystycznie przewagę Tafa-Len vs R-GemOx

W ramach badania *RE-MIND2* i analiz MAIC oceniono również DOR. Wykazano, że czas trwania odpowiedzi w grupie leczonej Tafa-Len był:

- ponad **7-krotnie dłuższy** niż u chorych leczonych Pola-BR (*RE-MIND2*). Dodatkowo analiza MAIC wykazała, że chorzy w grupie Tafa-Len mieli o **66% mniejsze** ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą Pola-BR;
- ponad **2,5-krotnie dłuższy** niż u chorych leczonych R-GemOx (*RE-MIND2*);
- ponad **4-krotnie dłuższy** niż w grupie CAR-T (*RE-MIND2*);
- podobny w porównaniu do GLOF (analiza MAIC).

Dodatkowo, w związku z uwagami zawartymi w piśmie WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r. analiza kliniczna została uzupełniona [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

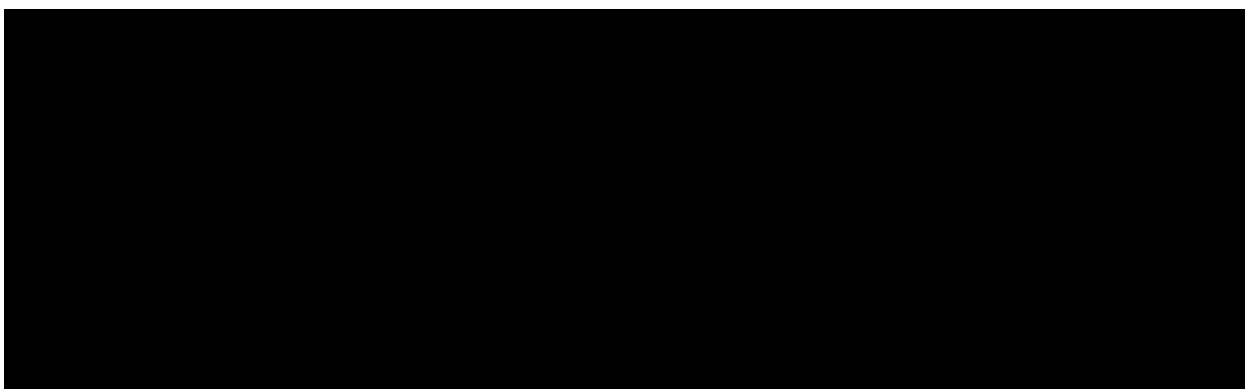
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



13.5. Wnioski

Skuteczność oraz bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniono na podstawie wyników badania *L-MIND* oraz wyników badania *RE-MIND2* i analizy MAIC.

Wyniki jednoramiennego badania *L-MIND* potwierdzają długookresową skuteczność Tafa-Len stosowanego u chorych na R/R DLBCL.

Analiza skuteczności tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem a następnie w monoterapii względem Pola-BR i R-GemOx wykazała przewagę Tafa-Len dla większości kluczowych efektów zdrowotnych (OS, PFS, ORR, CRR). [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *L-MIND* długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa (OBS: 5 lat) były spójne z profilem bezpieczeństwa zgłoszonym dla 3-letniego okresu obserwacji. Podczas długoterminowego okresu obserwacji nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji.

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie Tafa-Len w praktyce klinicznej i jego dalsze finansowanie w ramach Programu Lekowego B.12.FM.

14. Dyskusja

Przedmiot wniosku stanowi przedłużenie refundacji produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem a następnie w monoterapii w ramach Programu Lekowego B.12.FM. Zgodnie z zapisami Programu Lekowego do leczenia tafasytamabem kwalifikowani są dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Populacja docelowa obejmuje chorych w 2. lub kolejnych liniach leczenia DLBCL.

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* DLBCL jest najczęstszym i najbardziej agresywnym wśród chłoniaków nieziarniczych u osób dorosłych i stanowi 80% chłoniaków agresywnych. U 30-40% chorych na DLBCL występuje oporność na leczenie lub nawrót choroby po leczeniu 1. linii. Szczególnie złe rokowania dotyczą chorych, którzy nie zareagowali na chemioimmunoterapię ratunkową po niepowodzeniu 1. linii leczenia lub u chorych z nawrotem choroby po ASCT [APD Minjuvi].

Od niedawna, chorzy na DLBCL mają możliwość leczenia nowymi terapiami 2.linii tj. terapią CAR-T i Pola-BR. Należy jednak mieć na uwadze, że terapie te mają ograniczenia: CAR-T są przeciwwskazane u wielu chorych, a znaczna część chorych nie odpowiada na leczenie Pola-BR. Terapie CAR-T wykazują skuteczność głównie u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia, czyli u młodszych chorych z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1). Wnioskowana populacja obejmuje chorych na R/R DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepienia, ze stanem sprawności ECOG 0-2. Mediana wieku w tej grupie chorych to >70 lat, zatem obejmuje chorych obciążonych chorobami współistniejącymi. W takiej populacji chorych zastosowanie terapii CAR-T jest często niemożliwe ze względu na potencjalnie zagrażającą życiu toksyczność tych terapii. Dodatkowo należy zaznaczyć, że obecnie w ramach Programu Lekowego B.12.FM terapie CAR-T finansowane są jedynie na ≥3. linii leczenia. Istnieje więc duża niezaspokojona potrzeba medyczna na bardziej skuteczne i dobrze tolerowane opcje terapeutyczne dla chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do ASCT, po niepowodzeniu 1. linii leczenia [APD Minjuvi].

Stanowiący przedmiot niniejszej analizy tafasytamab jest terapią o nowatorskim mechanizmie działania, która zapewnia szansę na długotrwałą odpowiedź, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz nie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi powodowanymi

chemioterapią oraz terapiami CAR-T. Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19. Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał. W 2022 roku produkt leczniczy Minjuvi® został umieszczony na wykazie TLI obejmującym technologie o wysokiej innowacyjności i zgodnie z oceną AOTMiT za zasadne uznano jego finansowanie w ramach Funduszu Medycznego. Produkt leczniczy Minjuvi® został objęty finansowaniem od 1 maja 2023 roku [APD Minjuvi].

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT dla wnioskowanej interwencji. Skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len oceniono na podstawie jednoramiennego badania *L-MIND* dla którego przedstawiono wyniki obejmujące aż 5-letni okres obserwacji. Wyniki badania *L-MIND* wskazują na utrzymującą się, długoterminową skuteczność tafasytamabu stosowanego w populacji docelowej w zakresie kluczowych punktów końcowych (ORR, CRR, PRR, OS, PFS). Dodatkowo, w czasie 5-letniego okresu obserwacji nie raportowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu z okresem 3-letnim. Na podstawie danych z badania *L-MIND*, danych z *ChPL Minjuvi®* oraz informacji ze strony internetowej ADRRreports i WHO UMC należy wnioskować, że profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest korzystny. Bezpieczeństwo Tafa-Len podkreślają też eksperci kliniczni i wskazują, że wnioskowana interwencja może być bezpiecznie stosowana u chorych w wieku ≥ 70 lat, ze względu na niewielkie działania niepożądane [Hematoonkologia 2023]. Dodatkowo warto zaznaczyć, że zgodnie z dokumentem *EMA EPAR* ocena stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji jest dodatnia [EMA EPAR 2021].

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opracowanie wtórne spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.1. W przeglądzie *Kim 2023* wykazano istotną statystycznie różnicę w rocznym PFS ($p < 0,01$) dla Tafa-Len [RD: 0,47 (95% CI 0,37; 0,57)] w porównaniu do chemioterapii.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego). 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 i zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len względem zdefiniowanych w ramach niniejszej analizy komparatorów (R-GemOx, Pola-BR, CAR-T, EPCO, GLOF, LON). W celu oceny skuteczności wnioskowanej interwencji w porównaniu z komparatorami uwzględniono wyniki badania *RE-MIND2* oraz analiz MAIC.

Badanie *RE-MIND2* to retrospektywne badanie kohortowe, w którym dopasowano populacje chorych z badania *L-MIND* do chorych z kohorty obserwacyjnej (dane chorych z rejestrów RWE). W badaniu zastosowano dopasowanie z wykorzystaniem metody PSM, co ograniczyło potencjalną stronniczość wyników analizy ze względu na różnice w wyjściowej charakterystyce chorych. Co istotne, do szacowania efektów interwencji można przystąpić dopiero, gdy jakość dopasowania grupy kontrolnej można uznać za satysfakcjonującą [Denkowska 2015]. W związku z tym wyniki porównania z dopasowaniem metodą PSM cechuje wyższa wiarygodność niż wyniki analizy MAIC, w której większa redukcja ESS wiąże się z większą niepewnością wyniku. Wyniki badania *RE-MIND2* wskazują na znamiennej statystycznie przewagę Tafa-Len w zakresie OS względem Pola-BR, R-GemOx oraz w zakresie PFS, ORR, CRR względem R-GemOx. Dla porównania Tafa-Len z CAR-T oraz GLOF wyniki były na ogół podobne między grupami lub Tafa-Len wykazywał nieistotną statystycznie przewagę względem komparatorów.

Wyniki przedstawione w badaniu *RE-MIND2* dla porównania Tafa-Len z Pola-BR, R-GemOx, CAR-T i GLOF [REDAKTED] Należy jednak zaznaczyć, że wyniki analiz MAIC mogą być niedoszacowane, m.in. ze względu na większą redukcję ESS oraz mniejsze dopasowanie populacji z badania *L-MIND* do badań dla komparatorów. Szczególne znaczenie ma to w przypadku analizy MAIC dla porównania Tafa-Len z R-GemOx. Porównanie to cechuje się ograniczeniami ze względu m.in. na redukcję ESS o 75%, zastosowanie różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie, różne definicje punktów końcowych oraz różnice w charakterystyce chorych wynikające z wcześniejszego leczenia rytuksymabem w badaniach uwzględnionych w analizie MAIC. Rzeczywista korzyść kliniczna z leczenia Tafa-

Len w porównaniu z R-GemOx może być więc większa niż przedstawiona w analizie MAIC [Cordoba 2022].

W procesie aktualizacji przeglądu dla komparatora R-GemOx odnaleziono badanie *Abramson 2024*, które razem z badaniem *Mounier 2013* mogłoby stanowić podstawę porównania R-GemOx vs Tafa-Len w analizie MAIC. Populacje w badaniu *Abramson 2024* oraz zawartego w analizie MAIC badania *Mounier 2013* wykazały homogeniczność w zakresie spełniania kryterium kwalifikacji do ASCT oraz IPI. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu *Abramson 2024* większość chorych w grupie R-GemOx była pochodzenia azjatyckiego. Dostępne dane wskazują także, 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. Uwzględnienie badania *Abramson 2024*, w którym ok. 60% chorych pochodziła z Azji lub Australii stanowiłoby znaczne ograniczenie analizy MAIC.

Zakładając, że badanie *Abramson 2024* potencjalnie kwalifikowałoby się do włączenia do analizy MAIC, należy podkreślić, że wyniki skuteczności R-GemOx uzyskane w badaniu *Abramson 2024* mogą być niedoszacowane, m.in. ze względu na znacznie krótszy czas obserwacji. W konsekwencji analiza MAIC mogłaby prowadzić do zaniżenia efektu R-GemOx, potencjalnie skutkując uzyskaniem korzystniejszego dla Tafa-Len wyniku porównania. Biorąc pod uwagę różnice w metodyce między badaniami oraz wyniki uzyskane w badaniu *Abramson 2024*, należy uznać, że wyniki MAIC dla porównania z R-GemOx są konserwatywne, tj. nie dochodzi do zawyżenia efektu Tafa-Len. Nieuwzględnienie mniej korzystnych wyników dla R-GemOx zapobiega potencjalnemu przeszacowaniu skuteczności interwencji badanej. W załączniku (Rozdział 15.7) przedstawiono porównanie badania *Abramson 2024* oraz *Mounier 2013*.

Dla porównania Tafa-Len względem EPCO przeprowadzono próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. Na podstawie przeglądu systematycznego dla EPCO, zidentyfikowano badanie *EPCORE NHL-1* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EPCO w populacji chorych z R/R LBCL i DLBCL. W wyniku przeprowadzonej oceny homogeniczność stwierdzono, że istnieją znaczne różnice między badaniami *L-MIND* oraz *EPCORE NHL-1*, szczególnie w zakresie liczby wcześniejszych terapii w wywiadzie, wcześniejszej ekspozycji chorych na terapię CAR-T, kryteriów włączenia i wykluczenia do badań oraz definicji

pierwszorzędowego punktu końcowego. Zidentyfikowane różnice uniemożliwiły wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego za pomocą analizy MAIC czy wnioskowania na podstawie porównania o charakterze jakościowym.

W toku prac nad raportem, odnaleziono również 2 publikacje (*Rosenthal 2024* i *Crombie 2024*), w których zaprezentowano wyniki porównań terapii stosowanych w leczeniu R/R DLBCL. Należy, zwrócić uwagę, że w obu publikacjach autorzy uwzględnili wyłącznie wyniki skuteczności Tafa-Len z bazy COTA. W niniejszym raporcie odstępiono od uwzględnienia danych dla Tafa-Len z ww. badań ze względu na znaczne ograniczenia:

- w przypadku badania *Rosenthal 2024* podstawowym ograniczeniem jest zastosowana metodologia:
 - w analizie IPTW porównano wyniki pochodzące z jednoramiennego badania klinicznego dla epkorytamabu (*EPCORE NHL-1*) z wynikami z rejestru COTA. Badania znacznie różniły się pod względem populacyjnym – odnotowano znamienne różnice w liczebności chorych z DLBCL po 2 i kolejnych liniach leczenia (139 chorych leczonych epkorytamabem vs 18 chorych leczonych terapią opartą o tafasytamab). Tak duża rozbieżność w liczebności grup, może wpływać na wiarygodność i interpretację wyników analizy. Tak nieliczna grupa chorych może nie odzwierciedlać w pełni skuteczności terapii, co z kolei może prowadzić do błędnych wniosków lub zaniżenia efektu terapeutycznego;
 - autorzy badania wskazali na ograniczenie wynikające z wystąpienia czynników zakłócających innych niż uwzględnione w analizie wynikających z niemierzalnych cech analizowanych populacji chorych;
 - znaczne różnice w długości okresu obserwacji; w przypadku epkorytamabu mediana okresu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca, a dla grupy leczonej terapią opartą o Tafa była dwukrotnie krótsza (4,3 miesiąca). W przypadku oceny punktów końcowych dotyczących przeżycia (OS, PFS), tak znaczne różnice w długości okresów obserwacji również mogą prowadzić do błędnych wniosków lub zaniżenia/zawyżenia efektu terapeutycznego;
 - przed dopasowaniem grupa leczona terapią opartą o tafasytamab obejmowała 20 chorych leczonych 3L+, w tym 17 chorych stosowało Tafa-Len, a 3 chorych Tafa w monoterapii. Jednocześnie w publikacji nie wskazano czy chorzy stosujący Tafa w monoterapii stosowali go po 12 cyklach terapii Tafa-Len zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego*. Stanowi to dodatkowe ograniczenie,

- ponieważ potencjalnie nie wszyscy chorzy włączeni z rejestru COTA stosowali interwencję badaną zgodnie z ChPL Minjuvi®;
- należy podkreślić, że wyniki prezentowane w publikacji *Rosenthal 2024* dotyczą węższej niż wnioskowana populacji docelowej. W publikacji uwzględniono wyłącznie chorych leczonych terapią opartą o Tafa na 3 i kolejnej linii, ponieważ obecnie nie ma danych dla chorych leczonych epkorytamabem na 2 i kolejnej linii;
 - w przypadku badania *Crombie 2024*:
 - podobnie jak w badaniu *Rosenthal 2024*, dane prezentowano dla chorych leczonych terapią opartą o Tafa, tj. na ≥ 2 linii leczenia Tafa-Len i Tafa w monoterapii stosowało odpowiednio 89% oraz 11% chorych oraz na ≥ 3 linii leczenia Tafa-Len i Tafa w monoterapii stosowało odpowiednio 85% i 15% chorych. Jednocześnie podobnie jak w przypadku badania *Rosenthal 2024*, w publikacji nie wskazano czy chorzy stosujący Tafa w monoterapii stosowali go po 12 cyklach terapii Tafa-Len zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego*. Oznacza to, że część chorych z rejestru COTA mogło stosować badaną interwencję niezgodnie z ChPL Minjuvi®;
 - populacja w rejestrze COTA jest o wiele bardziej przeleczona w porównaniu do populacji z badania klinicznego L-MIND. Należy przy tym zaznaczyć, że populacja z badania L-MIND jest w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji docelowej, wnioskowanej w ramach Programu Lekowego B.12.FM.

Badanie	2L	3L	4L	5L+
L-MIND (N=80)	40 (50,0%)	34 (42,5%)	5 (6,3%)	1 (1,3%)
COTA (N=24*)	7 (29,2%)	5 (20,8%)	5 (20,8%)	7 (29,2%)

*chorzy leczeni Tafa-Len – nie uwzględniono chorych leczonych Tafa w monoterapii, ponieważ niemożliwym jest stwierdzenie czy chorzy stosujący Tafa w monoterapii stosowali go zgodnie z ChPL Minjuvi® po 12 cyklach leczenia skojarzonego

Na podstawie powyższego zestawienia widać, że ponad 90% chorych w badaniu L-MIND otrzymało uprzednio nie więcej niż 2L terapii, podczas gdy w rejestrze COTA, chorzy leczeni ≥ 3 L stanowili ponad 70% populacji. Należy podkreślić, że linia terapii ma kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności terapii, u bardziej przeleczonych chorych rokowanie jest gorsze, a skuteczność zastosowanej terapii może być niższa w porównaniu do skuteczności obserwowanej u chorych z mniejszą liczbą uprzednich linii w wywiadzie;

- korzystanie z rejestru kart medycznych może wiązać się z dodatkowymi ograniczeniami, w tym:
 - wysokie ryzyko związane z brakiem danych dla całego okresu obserwacji, np. chory mógł zmienić ośrodek, na taki który nie raportuje wyników do bazy COTA;
 - ryzyko związane z niepełnym raportowaniem odpowiedzi, np. niezgłaszanie informacji o progresji choroby;
 - znaczna redukcja liczby chorych, jak wskazali autorzy publikacji po zastosowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia, wielkość próby została znacznie zmniejszona w stosunku do całej kohorty DLBCL z rejestru COTA;
 - ryzyko związane z różnymi okresami obserwacji dla poszczególnych terapii – w rejestrze COTA, pomimo że dane zbierano od rozpoznania DLBCL, to dla większości nowych terapii, okres rozpoczęcia leczenia często był ograniczony do czasu po zatwierdzeniu przez FDA danej terapii;
 - ryzyko związane z różnicami w sposobie monitorowania i oceny chorych przez lekarzy. W przeciwieństwie do badań klinicznych, gdzie kryteria odpowiedzi oraz sposób i czas oceny są precyzyjnie określone, w rejestrze danych RWE nie ma określonych metod oceny skuteczności terapii;
 - ogólna rzeczywista populacja chorych z DLBCL różni się pod względem cech demograficznych lub klinicznych, zatem wyniki dla tak niewielkiej liczby chorych mogą nie być prawdziwie reprezentatywne dla ogólnej populacji z DLBCL.

Biorąc pod uwagę powyższe, ze względu na znaczne ograniczenia wyników opartych o dane z bazy COTA, przyjęte w niniejszym raporcie podejście, w którym za nadrzędne uznano wyniki retrospektywnego badania *RE-MIND2* wydaje się uzasadnione.

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 tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem we wnioskowanej populacji to jednoramienne badanie *L-MIND*. W związku z tym, nie było możliwości przeprowadzenia porównania Tafa-Len z komparatorami wskazanymi w *Analizie Problemu Decyzyjnego* poprzez wspólną referencję. W analizie klinicznej uwzględniono jednak wyniki badania *RE-MIND2* oraz analiz MAIC dla porównania z komparatorami (Pola-BR, R-GemOx, █████ GLOF). Należy mieć na uwadze, że projekt badania *RE-MIND2* nie

zastępuje danych zrandomizowanych, a porównywanie danych z badań klinicznych i dopasowanych danych retrospektywnych niesie ze sobą pewne ograniczenia. Podobnie, analizy MAIC cechują się ograniczeniami związanymi z różnicami w projektach badań włączonych do analizy. Warto jednak podkreślić, że w badaniu *RE-MIND2* przeprowadzono porównanie z dopasowaniem metodą PSM, która jest powszechnie akceptowalną i szeroko wykorzystywaną metodą, umożliwiającą zbalansowanie rozkładu charakterystyk chorych w badaniu dla interwencji i w badaniach dla komparatorów [Denkowska 2015]. Z kolei analizy MAIC przeprowadzono zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi porównań pośrednich skorygowanych o populację [NICE 2013]. Należy więc uznać, że w przypadku dostępności wyłącznie badania jednoramiennego dla Tafa-Len, porównanie przeprowadzone metodą PSM w badaniu *RE-MIND2* oraz porównania w analizach MAIC stanowią najlepszą, dostępną metodę analityczną. Tym samym wyniki badania *RE-MIND2* oraz analiz MAIC stanowią najlepsze dostępne źródło danych umożliwiające wnioskowanie o skuteczności analizowanej interwencji w porównaniu z komparatorami.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako średnią. W raporcie uwzględniono wyniki pochodzące z eksperymentalnego badania jednoramiennego *L-MIND*, natomiast nie uwzględniono wyników dla Tafa-Len z badań obserwacyjnych/RWE. Warto zaznaczyć, że w wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono wieloośrodkowe, retrospektywne badanie *Qualls 2023*. Publikacja *Qualls 2023* nie spełniła jednak kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na metodykę (list do redakcji). W badaniu *Qualls 2023* porównano wyniki chorych leczonych Tafa-Len w ramach badania *L-MIND* z danymi chorych leczonych Tafa-Len w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki badania *Qualls 2023* wskazują na niższą skuteczność wnioskowanej interwencji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej niż tej przedstawionej w badaniu klinicznym *L-MIND*. Należy jednak zaznaczyć, że różnice te mogą być spowodowane restrykcyjnymi kryteriami selekcji w badaniu klinicznym. W badaniu *L-MIND* uczestniczyli chorzy z mniejszą liczbą chorób współistniejących oraz z lepszym ogólnym stanem zdrowia. Ponadto więcej chorych z kohorty obserwacyjnej w badaniu *Qualls 2023* było pierwotnie opornych na leczenie, z progresją w czasie 6 mies. od leczenia 1. linii (odpowiednio 49% w kohorcie obserwacyjnej vs 18% chorych z badania *L-MIND*). Dodatkowo w kohorcie obserwacyjnej aż 30% chorych przyjmowało terapię CAR-T, podczas gdy w badaniu *L-MIND* zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania, chorzy wcześniej leczeni terapią CAR-T nie byli włączani. Odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji jest zatem ograniczone. Należy jednak podkreślić, że populacja z badania *L-MIND* jest zgodna i reprezentatywna dla populacji wnioskowanej w ramach

Programu Lekowego B.12.FM, a tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że produkt leczniczy Minjuvi® jest szansą dla starszych chorych, obciążonych chorobami współistniejącymi, u których przeprowadzenie ASCT nie jest bezpieczne. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, Tafa-Len jest jedyną opcją terapeutyczną w tej grupie chorych, która zapewnia długotrwałą remisję i dobrą kontrolę choroby [Hematoonkologia 2023]. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt, że dla 5-letniego okresu obserwacji w badaniu *L-MIND* nie został osiągnięty czas trwania ORR i CRR, co oznacza, że odpowiedź u chorych w czasie leczenia tafasytamabem może być trwała i wieloletnia [L-MIND (Duell 2024)]. Finansowanie Tafa-Len w Programie Lekowym B.12.FM zwiększa możliwość indywidualizacji leczenia, poprzez wybór optymalnej dla chorego terapii [Hematoonkologia 2023].

Na podstawie uzyskanych wyników należy wnioskować, iż zasadnym jest dalsze finansowanie tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem u chorych na R/R DLBCL niekwalifikujących się do ASCT w ramach Programu Lekowego B.12.FM. Produkt leczniczy Minjuvi® wykazuje długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo we wnioskowanej populacji. Tafasytamab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem stanowi szansę na skuteczne leczenie szczególnie dla chorych starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, z gorszym stanem sprawności, u których zastosowanie intensywnego leczenia terapiami CAR-T nie jest bezpieczne i u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania ASCT. Kontynuacja finansowania terapii tafasytamabem w populacji chorych objętych zapisami Programu Lekowego B.12.FM pozostaje zatem w pełni uzasadniona.

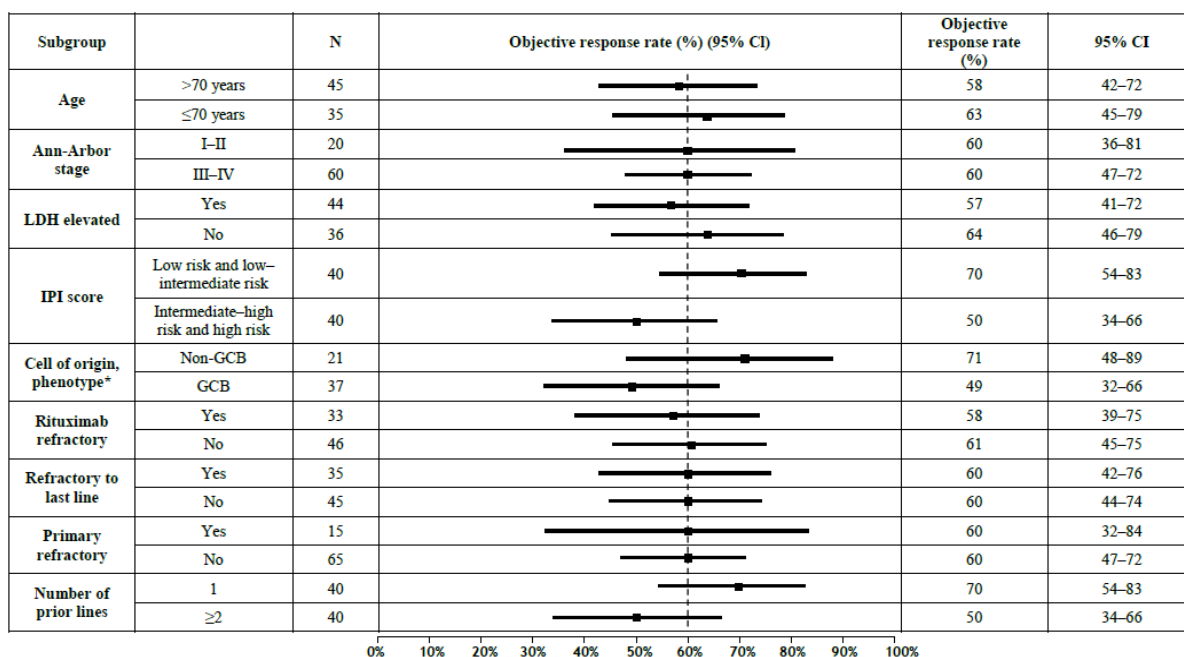
15. Załączniki

15.1. Wyniki *L-MIND* – dodatkowe dane dotyczące skuteczności

15.1.1. Analiza skuteczności dla podgrup, dla pierwszorzędnego punktu końcowego ORR z badania *L-MIND* (DCO: 30.11.2018)

Rysunek 24.

Analiza skuteczności dla podgrup, dla pierwszorzędnego punktu końcowego ORR z badania *L-MIND* (DCO: 30.11.2018)

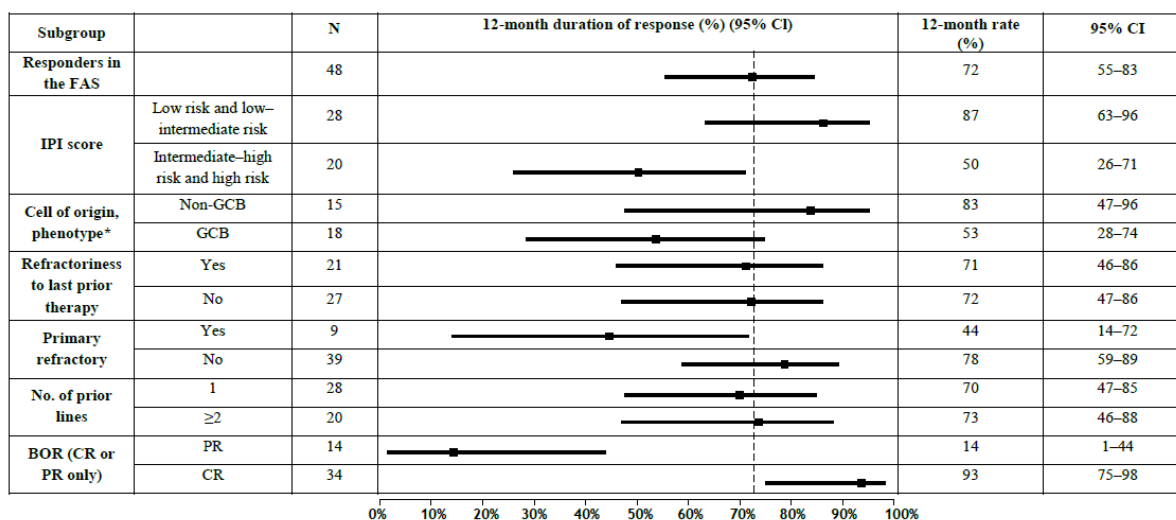


Źródło: *L-MIND* (Salles 2020)

15.1.2. Analiza skuteczności dla podgrup, dla czasu trwania odpowiedzi DOR z badania L-MIND (DCO: 30.11.2018)

Rysunek 25.

Analiza skuteczności dla podgrup, dla czasu trwania odpowiedzi DOR z badania L-MIND (DCO: 30.11.2018)

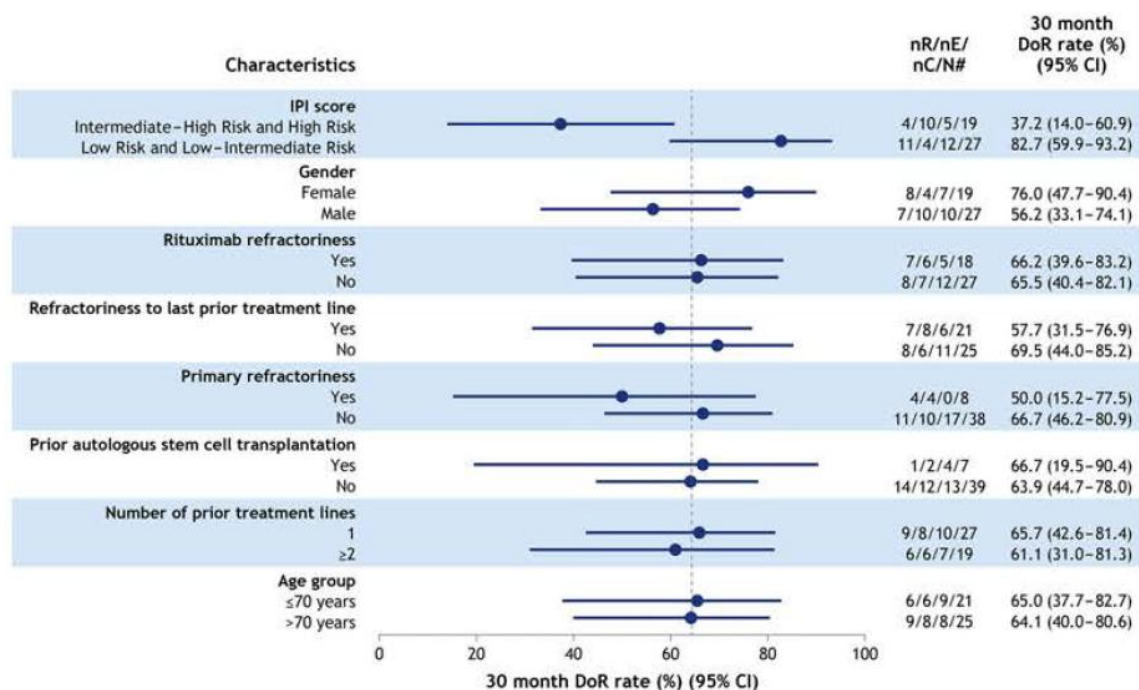


Źródło: L-MIND (Salles 2020)

15.1.3. Analiza skuteczności dla podgrup, dla czasu trwania odpowiedzi DOR z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020)

Rysunek 26.

Analiza skuteczności dla podgrup, dla czasu trwania odpowiedzi DOR z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020)

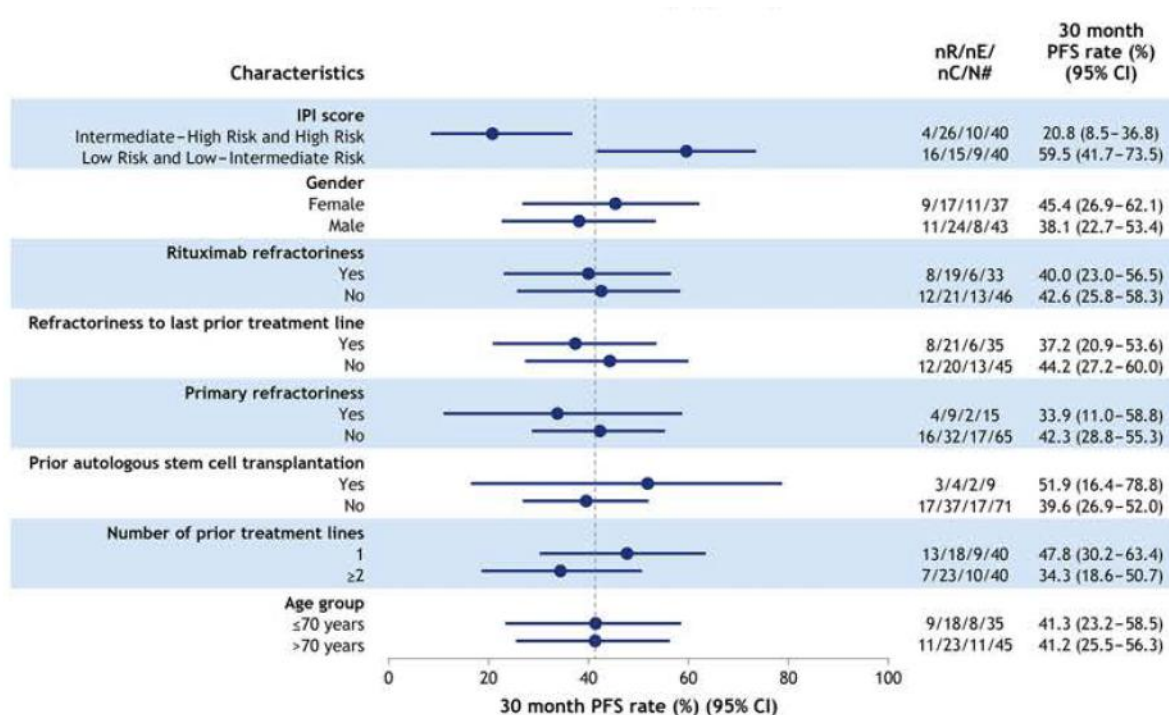


Źródło: L-MIND (Duell 2021)

15.1.4. Analiza skuteczności dla podgrup, dla przeżycia wolnego od progresji PFS z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020)

Rysunek 27.

Analiza skuteczności dla podgrup, dla przeżycia wolnego od progresji PFS z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020)

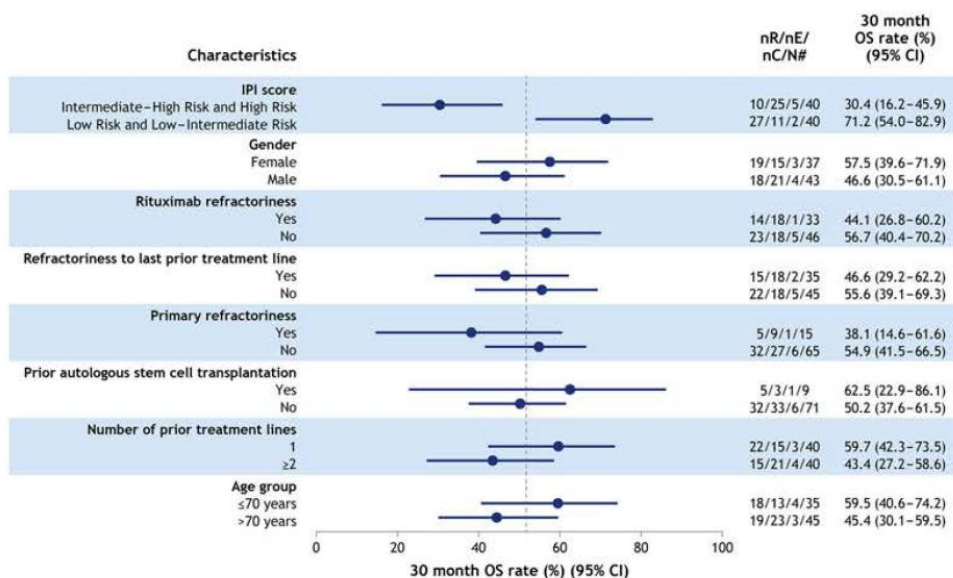


Źródło: L-MIND (Duell 2021)

15.1.5. Analiza skuteczności dla podgrup, dla przeżycia całkowitego OS z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020)

Rysunek 28.

Analiza skuteczności dla podgrup, dla przeżycia całkowitego OS z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020)



Źródło: L-MIND (Duell 2021)

15.1.6. Analiza skuteczności dla podgrup, dla PFS, OS i DOR z badania L-MIND (DCO: 14.11.2022)

Rysunek 29.

Analiza skuteczności dla podgrup, dla PFS, OS i DR z badania L-MIND (DCO: 14.11.2022)

		N	Median PFS	Median OS	N	Median DoR
FAS		80	11.6 [5.7–45.7]	33.5 [18.3–NR]	46	NR [33.8–NR]
Age	≤70 yr	35	23.5 [5.3–NR]	45.2 [22.5–NR]	21	NE [21.7–NE]
	>70 yr	45	10.9 [4.3–NR]	24.8 [12.1–NR]	25	NE [9.1–NE]
Number of pLoT	1	40	23.5 (7.4–NR)	NR (24.6–NR)	27	NR (9.1–NR)
	≥2	40	7.6 (2.7–45.5)	15.5 (8.6–45.5)	19	NR (26.1–NR)
IPI score	0–2	40	NE [10.9–NE]	NE [33.5–NE]	27	NE
	3–5	40	5.7 [03.6–11.6]	14.8 [8.6–24.6]	19	21.7 [4.4–NE]
Bulky disease (≥7.5 cm)	Yes	14	5.7 [1.3–NE]	26.4 [1.7–NE]	6	NE [3.9–NE]
	No	65	12.1 [7.4–NE]	34.1 [18.6–NE]	40	NE [33.5–NE]
Time to progression after 1L therapy [†]	<12 mo [†]	20	9.1 [3.9–NE]	34.6 [13.8–NE]	10	NE [1.8–NE]
	≥12 mo	20	45.7 [10.9–NE]	NE [24.6–NE]	17	NE [8.1–NE]

Źródło: L-MIND (Duell 2024)

15.2. Wyniki *RE-MIND2* – dodatkowe dane dotyczące skuteczności

15.2.1. Tafa-Len vs R-GemOx

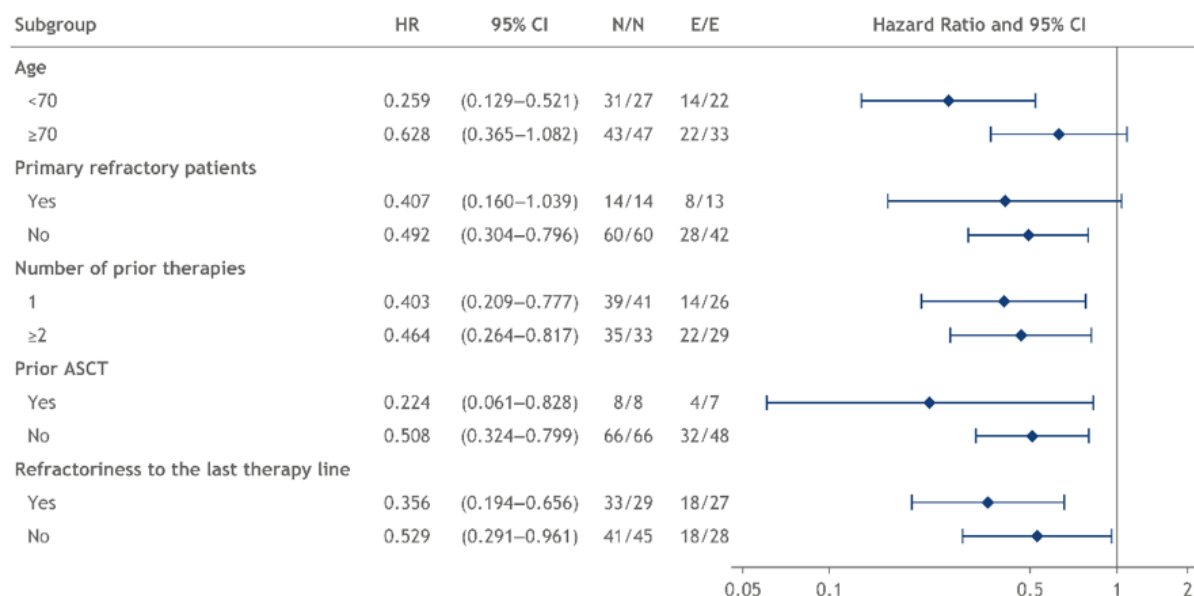
Rysunek 30.

Wyniki porównania Tafa-Len vs R-GemOx – populacja chorych ogółem

MAS for R-GemOx		
	Tafasitamab + lenalidomide (n = 74)	R-GemOx (n = 74)
OS, median (mo) (95% CI)	31.6 (18.3–NR)	11.0 (7.9–16.8)
HR for OS (95% CI)	0.467 (0.305–0.714)	
<i>p</i> ^a	0.0003	
2L OS, median (mo) (95% CI)	NR (24.6–NR)	16.8 (11.0–35.8)
HR for 2L OS (95% CI)	0.403 (0.209–0.777)	
<i>p</i> ^a	0.0051	
TTNT, median (mo) (95% CI)	12.5 (7.6–28.0)	5.7 (4.0–7.2)
HR for TTNT (95% CI)	0.423 (0.289–0.619)	
<i>p</i> ^a	<0.0001	
ORR, n (%) (95% CI)	51 (68.9) (57.1–79.2)	34 (45.9) (34.3–57.9)
<i>p</i> ^b	0.008	
Difference of ORR (%) (95% CI)	22.91 (6.285–38.722)	
<i>p</i> ^c	0.0076	
CR rate^d, n (%) (95% CI)	29 (39.2) (28.0–51.2)	17 (23.0) (14.0–34.2)
<i>p</i> ^b	0.050	
Difference of CR rate ^d (%) (95% CI)	16.22 (–0.548 to 32.318)	
<i>p</i> ^c	0.050	
DoR, median (mo) (95% CI)	26.1 (13.9–NR)	9.5 (5.5–13.2)
PFS, median (mo) (95% CI)	14.1 (6.3–28.0)	5.1 (3.5–9.5)
HR for PFS (95% CI)	0.433 (0.288–0.653)	
<i>p</i> ^a	< 0.0001	
2L PFS, median (mo) (95% CI)	16.2 (7.0–NR)	7.1 (6.0–12.8)
HR for 2L PFS (95% CI)	0.466 (0.262–0.831)	
<i>p</i> ^a	0.0081	

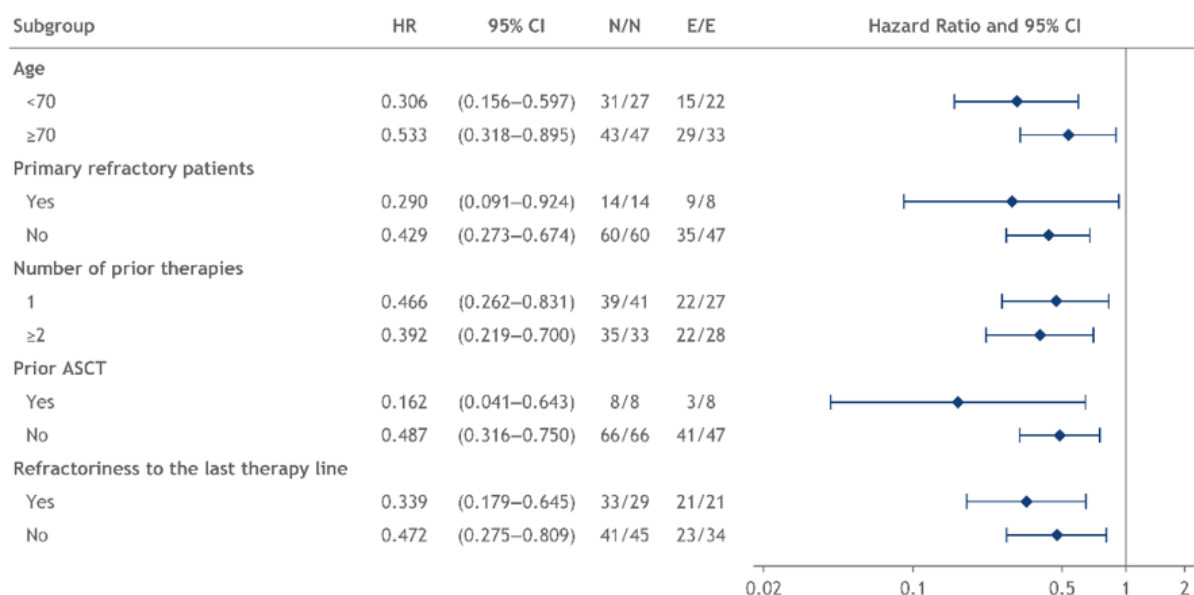
Źródło: *RE-MIND2* (Nowakowski 2022)

Rysunek 31.
Wyniki OS dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx – analiza podgrup



Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2022)

Rysunek 32.
Wyniki PFS dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx – analiza podgrup



Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2022)

15.2.2. Tafa-Len vs R-GemOx

Rysunek 33.

Wyniki porównania Tafa-Len vs Pola-BR i CAR-T

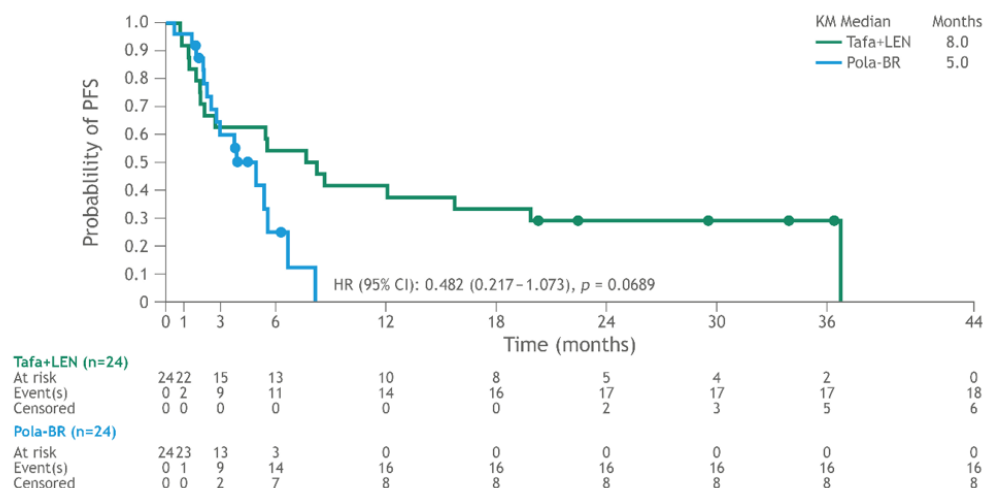
	MAS for pola-BR		MAS for CAR-T	
	Tafasitamab + lenalidomide (n = 24)	Pola-BR (n = 24)	Tafasitamab + lenalidomide (n = 37)	CAR-T (n = 37)
Median OS, mo (95% CI)	20.1 (8.6–NR)	7.2 (4.9–11.6)	22.5 (8.6–NR)	15.0 (10.1–NR)
HR for OS (95% CI) p value*	0.441 (0.203–0.956) 0.0340		0.953 (0.475–1.913) 0.8929	
ORR, n (%) (95% CI) p value†	15 (62.5) (40.6–81.2)	14 (58.3) (36.6–77.9)	22 (59.5) (42.1–75.2)	28 (75.7) (58.8–88.2)
	1.0000		0.2140	
Difference of ORR, (%) (95% CI) p value‡	4.17 (-25.626–33.427) 1.0000		-16.22 (-38.970–7.877) 0.2140	
CR rate as best response, n (%) (95% CI) p value†	7 (29.2) (12.6–51.1)	5 (20.8) (7.1–42.2)	14 (37.8) (22.5–55.2)	16 (43.2) (27.1–60.5)
	0.7400		0.8131	
Difference of CR rate, (%) (95% CI) p value‡	8.33 (-21.656–37.257) 0.7400		-5.41 (-28.865–18.500) 0.8131	
Median PFS, mo (95% CI)	8.0 (1.9–19.9)	5.0 (2.5–5.6)	6.3 (3.6–22.5)	4.0 (3.1–12.8)
HR (95% CI) p value*	0.482 (0.217–1.073) 0.0689		0.612 (0.302–1.240) 0.1696	
Median DoR, mo (95% CI)	17.7 (3.6–34.8)	2.3 (0.3–6.1)	26.1 (4.4–NR)	5.9 (2.0–10.0)

Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2023)

15.2.3. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS

Rysunek 34.

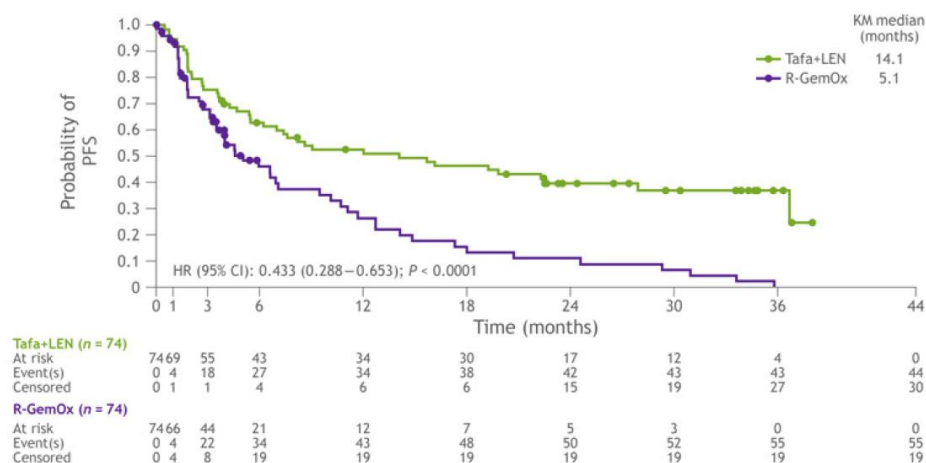
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – porównanie Tafa-Len vs Pola-BR



Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2023)

Rysunek 35.

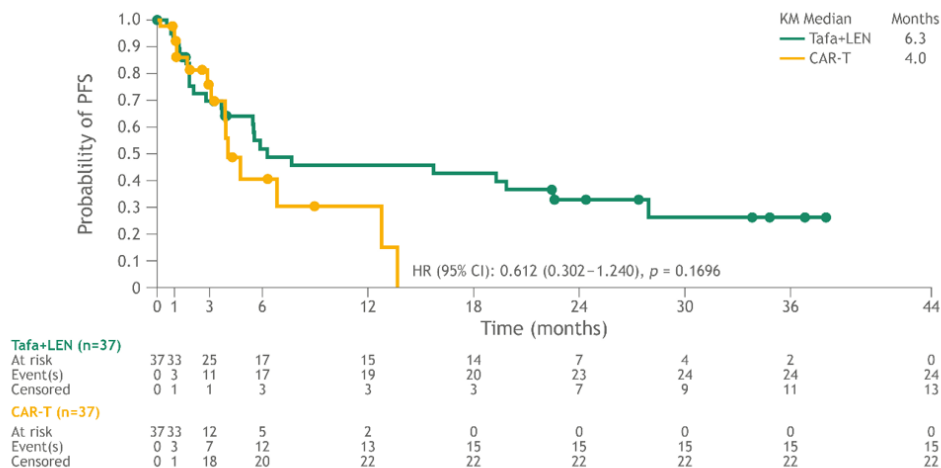
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – porównanie Tafa-Len vs R-GemOx



Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2022)

Rysunek 36.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – porównanie Tafa-Len vs CAR-T

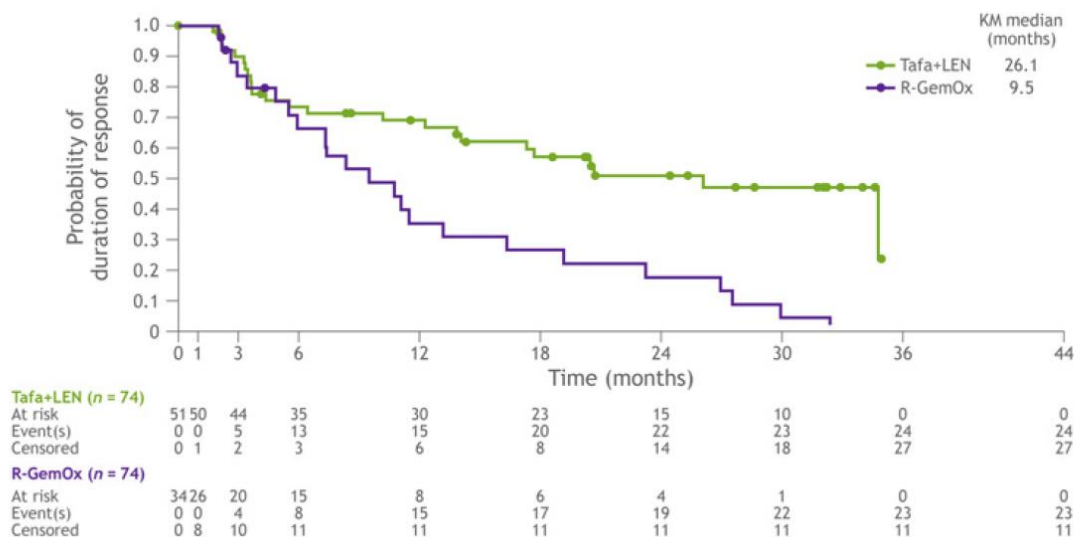


Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2023)

15.2.4. Krzywe Kaplana-Meiera dla DOR

Rysunek 37.

Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR – porównanie Tafa-Len vs R-GemOx



Źródło: RE-MIND2 (Nowakowski 2022)

15.3. Strategia wyszukiwania

15.3.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla Tafa-Len

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	(Monjuvi* OR Minjuvi* OR tafasitamab OR tafasitamab-cxix OR MOR208 OR "MOR-208" OR "MOR-00208" OR "MOR00208" OR "Xmab5574" OR "Xmab-5574" OR "L01FX12" OR "1422527-84-1" OR "DB15044" OR "QQA9MLH692" OR "D11601")	110	57	405 ^{^^}
#2	#2 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	278
#3	#2 AND Filters: from 2024/11/1 – 3000/12/12	9	1 [^]	17

[^]trafienia w bazie CENTRAL: Trials 1

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 10.03.2025 r.

15.3.2. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx – data wyszukiwania 3-7 luty 2021 r.

Rysunek 38.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022*

OVERVIEW		
Databases: Pubmed EMBASE.com (Cochrane Library) including: • Cochrane Database of Systematic Reviews • CENTRAL		
Clinical trials.gov		
Search syntax has been customized for each database.		
Date of Search: February 3–7, 2021		
Study Types: Primary clinical studies		
Limits: Studies published after 2011, abstracts after 2016		
Note: †† “*”, “#”, and “?” are truncation characters that retrieve all possible suffix variations of the root word e.g. surg* retrieves surgery, surgical, surgeon, etc.		
Database	Date searched	Search strategy
PubMed	February 4, 2021	87 #86 NOT (Comment[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR in vitro techniques[MeSH])
	Results: 2705	2705
		86 #84 NOT #85
		2792
		85 case report*[Title] or case stud*[Title]
		310,265
		84 #83 NOT Case Reports[Publication Type]
		2825
		83 #82 NOT (Animals[MeSH Terms] NOT Humans[MeSH Terms])
		3416
		82 #79 AND #9 from 2011 - 2021 3455
		80 #79 AND #9 7049
		79 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 824,756
		78 “ASHAP protocol”[Supplementary Concept] OR “LNH 87 protocol”[Supplementary Concept] OR “CEPP protocol”[Supplementary Concept] OR “CHOP protocol”[Supplementary Concept] OR “R-CHOP protocol”[Supplementary Concept] OR “DHAox protocol”[Supplementary Concept] OR “DHAP

Rysunek 39.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

	protocol"[Supplementary Concept] OR "EPOCH protocol"[Supplementary Concept] OR "ESHAP regimen"[Supplementary Concept] OR "GDP protocol"[Supplementary Concept] OR "gemcitabine-oxaliplatin regimen"[Supplementary Concept] OR "ICE protocol 1"[Supplementary Concept] OR "IEV protocol"[Supplementary Concept] OR "MINE regimen"[Supplementary Concept] OR "BEAM regimen"[Supplementary Concept] 4721 77 Palliative Care[MeSH Terms] OR "best supportive care"[All Fields] OR "supportive care"[All Fields] OR "palliative care"[All Fields] 93,294 76 ASHAP[Title/Abstract] OR R-ASHAP[Title/Abstract] OR RASHAP[Title/Abstract] OR ACVBP[Title/Abstract] OR "LNH 87 protocol"[Title/Abstract] OR R-ACVBP[Title/Abstract] OR RACVBP[Title/Abstract] OR R-BENDA[Title/Abstract] OR RBENDA[Title/Abstract] OR CEOP[Title/Abstract] OR R-CEOP[Title/Abstract] OR RCEOP[Title/Abstract] OR CEPP[Title/Abstract] OR R-CEPP O RCEPP[Title/Abstract] OR CHOP[Title/Abstract] OR R-CHOP[Title/Abstract] OR RCHOP[Title/Abstract] OR "R2 CHOP"[Title/Abstract] OR DHAOX[Title/Abstract] OR R-DHAOX[Title/Abstract] OR RDHAOX[Title/Abstract] OR DHAP[Title/Abstract] OR R-DHAP[Title/Abstract] OR RDHAP[Title/Abstract] OR EPOCH[Title/Abstract] OR R-EPOCH[Title/Abstract] OR REPOCH[Title/Abstract] OR DA-EPOCH[Title/Abstract] OR DA-EPOCH-R[Title/Abstract] OR DAPOCHR[Title/Abstract] OR ESHAP[Title/Abstract] OR R-ESHAP[Title/Abstract] OR RESHAP[Title/Abstract] OR GDP[Title/Abstract] OR R-GDP[Title/Abstract] OR RGDP[Title/Abstract] OR GemOx[Title/Abstract] OR "gemcitabine-oxaliplatin regimen"[Title/Abstract] OR R-GemOx[Title/Abstract] OR R-GEMOX[Title/Abstract] OR ICE[Title/Abstract] OR R-ICE[Title/Abstract] OR RICE[Title/Abstract] OR IEV[Title/Abstract] OR R-IEV[Title/Abstract] OR RIEV[Title/Abstract] OR IGEV[Title/Abstract] OR R-IGEV[Title/Abstract] OR RIGEV[Title/Abstract] OR MINE[Title/Abstract] OR R-MINE[Title/Abstract] OR RMINE[Title/Abstract] OR BEAM[Title/Abstract] OR "Mini-BEAM"[Title/Abstract] OR R-BEAM[Title/Abstract] OR RBEAM[Title/Abstract] 255,108 75 Tisagenlecleucel OR CTL019 OR Kynriah 334 74 Tisagenlecleucel [Supplementary Concept] 96 73 Lisocabtagene OR "liso-cel" 18 72 Axicabtagene OR "Axi-Cel" OR KTE C19 OR Yescarta 230 71 Axicabtagene Ciloleucel [Supplementary Concept] 48 70 Pixantrone OR BBR 2778 OR BBR2778 OR Pixuvri 108 69 Pixantrone [Supplementary Concept] 82
--	---

Rysunek 40.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

		68 Melphalan* OR Alkeran OR Evomela OR L-PAM OR L Sarcosine OR Melfalano OR Phenylalanine mustard OR Medphalan OR Sarkolysin* OR Merphalan 11,381
		67 Melphalan[MeSH Terms] 7822
		66 Carmustin* OR "BCNU" OR "BiCNU" OR Gliadel OR FTVB OR Nitrumon 5434
		65 Carmustine[MeSH Terms] 4022
		64 Mitoxantron* OR Mitozantrone OR Novantron* OR DHAQ OR NSC 279836 OR NSC279836 OR NSC 287836 OR NSC287836 OR NSC 299195 OR NSC299195 OR NSC 301739* OR NSC301739* OR Mitroxone OR Pralifan OR CL 232325 OR CL232325 OR Ralenova OR Onkotrone 6426
		63 Mitoxantrone[MeSH Terms] 4282
		62 Mesna OR Mesnex OR Uromitexan OR ASTA D 7093 OR ASTAD 7093 OR Ziken OR Mistabron* OR Mucofluid OR Mitexan OR UCB 3983 OR UCB3983 OR Uromitexan OR Mesnum 1828
		61 Mesna[MeSH Terms] 1183
		60 Obinutuzumab OR GA101 OR GA 101 OR Afutuzumab OR Gazyva* OR RO 5072759 OR RO5072759 OR R 7159 OR R7159 OR GA 101 592
		59 Obinutuzumab [Supplementary Concept] 293
		58 Epirubicin* OR Ellence OR Pharmorubicin OR Epiadriamycin OR Pidorubicin* OR 4' Epidoxorubicin OR 4' Epi Doxorubicin OR 4' Epi Adriamycin OR 4' Epiadriamycin OR 4' Epi DXR OR EPI cell OR EPIcell OR Epilem OR IMI 28 OR IMI28 OR NSC 256942 OR NSC256942 OR Farmorubicin* 11,329
		57 Epirubicin[MeSH Terms] 5254
		56 Ifosfamid* OR Ifex OR Iphosphamide OR Isofosfamide OR Isophosphamide OR Isosfamide OR Iso Endoxan OR Holoxan OR NSC 109,724 OR NSC109,724 OR NSC 109724 OR NSC109724 OR Asta Z 4942 7399
		55 Ifosfamide[MeSH Terms] 4822
		54 PCI 32765 OR PCI32765 OR Ibrutinib OR Imbruvica OR Ibrutix OR CRA 032765 2437
		53 PCI 32765 [Supplementary Concept] 1239
		52 Vinorelbine* OR Navelbine OR KW 2307 OR KW2307 4244
		51 Vinorelbine[MeSH Terms] 2725
		50 Gemcitabin* OR Gemzar OR LY 188011 17,798

Rysunek 41.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

		49 Gemcitabine [Supplementary Concept] 11,214 48 Dexamethasone* OR Dextenza OR Ozurdex OR Dexpak OR MK 125 OR Dexametasona OR Decadron OR Baycadron OR Methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR Hexadrol 74,053 47 Dexamethasone[MeSH Terms] 52,018 46 Oxaliplatin* OR Eloxatin* OR Oxaliplatin* OR L-OHP Cpd OR ACT 078 12,515 45 Oxaliplatin[MeSH Terms] 6725 44 Lenalidomid* OR CDC501 OR CDC 501 OR CDC5013 OR CDC 5013 OR ENMD0997 OR ENMD 0997 OR Revlimid OR Linamide OR Ladevina OR IMiD3 Cpd OR CC 5013 OR CC5013 OR Revimid 5200 43 Lenalidomide[MeSH Terms] 2776 42 Procarbazine* OR Matulane OR Natulan OR Indicarb 4212 41 Procarbazine[MeSH Terms] 3266 40 Vincristin* OR Leurocristine OR Oncovin* OR Vincasar OR Marqibo OR Cellcristin OR Citomid OR Onkocristin OR Farnistin OR Vintec OR Vincrisul 32,191 39 Vincristine[MeSH Terms] 23,448 38 Etoposid* OR Etopophos OR Toposar OR VePesid OR Eposin OR Eposide OR Demethyl Epipodophyllotoxin Ethylidine Glucoside OR Eto GRY OR Exitop OR Lastet OR NSC 141540 OR NSC141540 OR Onkoposid OR Riboposid OR VP 16 213 OR VP 16213 OR VP 16 OR VP16 OR Celltop OR Etopos OR Etomedac 28,573 37 Etoposide[MeSH Terms] 16,849 36 Brentuximab Vedotin OR Adcetris OR cAC10 vcMMAE OR cAC10vcMMAE OR CAC10 1006 OR CAC101006 OR SGN 35 OR SGN35 1071 35 Brentuximab Vedotin[MeSH Terms] 611 34 Polatuzumab Vedotin OR Polivy OR RG 7596 OR RG7596 OR ACD 79BVCMAE OR ACD79B VCMAE OR ACD 79B VCMAE OR FCU 2711 OR FCU2711 OR DCDS 4501A OR DCDS4501A OR RO 5541077000 OR RO 5541077 000 OR RO5541077 000 249 33 Polatuzumab Vedotin [Supplementary Concept] 14 32 Bendamustin* OR Treanda OR Treakisym OR Ribomustin OR Levact OR Bendeka OR Ribomustine OR Belrapzo OR Cytostasan OR IMET 3393 OR Zimet 3393 1439
--	--	---

Rysunek 42.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

		31 Bendamustine Hydrochloride[MeSH Terms] 837
		30 Prednison* OR Prednisolone OR Deltasone OR "Liquid Pred" OR Orasone OR Sterapred OR Dehydrocortisone OR delta-Cortisone OR Rectodelt OR Ultracorten OR Winpred OR Cortan OR Cortancyl OR Panafcort OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Encorton* OR Enkortolon OR Kortancyl OR Meticorten OR Panasol OR Predni Tablinen OR Prednidib OR Predniment OR Pronisone OR Sone 117,656
		29 Prednisolone[MeSH Terms] 51,644
		28 Prednisone[MeSH Terms] 39,739
		27 Bleomycin* OR Blenoxane OR Bleocin OR Bleomicin* OR BLEO cell OR BLEOcell OR Bleolem OR Blanoxan 20,748
		26 Bleomycin[MeSH Terms] 15,581
		25 Vindesin* OR Eldisine OR Desacetylvinblastine amide OR Enison OR NSC 245467 OR NSC245467 1870
		24 Vindesine[MeSH Terms] 1287
		23 Cyclophosphamid* OR Cytophosphan* OR Endoxan OR Cytoxan OR Neosar OR Procytox OR Revimmune OR Cycloblastin OR Ciclofosfamid* OR Sendoxan OR B 518 OR B518 OR NSC 26271 OR NSC26271 OR Cyclophosphane 75,600
		21 Cyclophosphamide[MeSH Terms] 54,173
		20 Rituximab OR Rituxan OR Mabthera OR Truxima OR Riximyo OR Ruxience OR IDEC C2B8 OR GP2013 25,087
		19 Rituximab[MeSH Terms] 15,221
		18 Methylprednisolon* OR Medrol OR A-methaPred OR Metipred OR Urbason 27,560
		17 Methylprednisolone[MeSH Terms] 19,759
		16 Doxorubicin* OR Hydroxydaunorubicin OR Daunorubicin OR Adriamycin OR Caelyx OR Myocet OR Doxil OR Rubex OR Farmiblastina OR Ribodoxo OR Adriblastin* OR Adrimedac OR DOXO cell OR Doxolem OR Doxotec OR Onkodox 89,210
		15 Doxorubicin[MeSH Terms] 57,948
		14 Cytarabin* OR Cytosine Arabinoside OR Cytosar OR Depocyt OR Citarabina OR Arabinofuranosyl Cytidine OR Tarabine OR AraC OR Ara C OR Arabinosylcytosine OR Arabinofuranosylcytosine OR Aracytidine OR Aracytine OR Cytotonal 21,788
		13 Cytarabine[MeSH Terms] 14,788

Rysunek 43.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

		12 Cisplatin* OR Carboplat* OR Platamin OR Neoplatin OR Cismaplat OR CDDP OR Cis-diamminedichloridoplatinum OR Cis-DDP OR Platino* OR Paraplatin* OR CBDCA OR NSC-119875 OR JM-8 OR JM8 OR NSC-241240 OR NSC241240 OR Platinum Diamminodichloride OR Cis-Platinum OR Dichlorodiammineplatinum OR Biocisplatinum OR Platidiam OR Platinwas OR Ribocarbo OR Neocarbo OR Carbosin OR Carbotec OR Ercar OR Nealorin OR Blastocarb 93,145 11 Carboplatin[MeSH Terms] 11,863 10 Cisplatin[MeSH Terms] 52,943 9 #8 AND #5 17,491 8 #6 OR #7 2,041,343 7 Recurr*[Title/Abstract] OR Reoccurr*[Title/Abstract] OR Relaps*[Title/Abstract] OR Refractory[Title/Abstract] OR Resist*[Title/Abstract] OR "R R"[Title/Abstract] OR "RR"[Title/Abstract] OR "R/R"[Title/Abstract] 1,979,056 6 Recurrence[MeSH Terms] 186,991 5 #1 OR #4 89,536 4 #2 AND #3 81,306 3 Diffuse[Title/Abstract] OR B Cell[Title/Abstract] OR Large Cell[Title/Abstract] OR Non Hodgkin*[Title/Abstract] 292,575 2 lymphoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] 182,412 1 Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse[MeSH Terms] 20,173
Embase	February 4, 2021 3338 journal articles 2707 conference abstracts	3338 #88 #86 NOT #87 4507 #87 #86 AND ("conference abstract"/it OR "conference paper"/it OR "conference review"/it) [2016-2021]/py 7845 #86 #84 NOT #85 126 #85 #84 AND ("editorial"/it OR "letter"/it) 7971 #84 #82 NOT #83 1840 #83 #82 AND ("case report"/de OR "case study"/de)

Rysunek 44.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

	9811 #82 #80 NOT #81 1546 #81 #80 AND ("animal cell"/de OR "animal experiment"/de OR "animal model"/de OR "animal tissue"/de OR "cell culture"/de OR "in vitro study"/de OR "in vivo study"/de OR "mouse model"/de OR "nonhuman"/de) 11,357 #80 #78 NOT #79 5,563,525 #79 "animal"/exp NOT "human"/exp 11,631 #78 #8 AND #76 AND [2011-2021]/py 17,813 #77 #8 AND #76 1,622,291 #76 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 520,802 #75 ashap OR "r ashap" OR rashap OR acvbp OR "lnh 87 protocol" OR "r acvbp" OR racvbp OR rbenda OR "r benda" OR ceop OR "r ceop" OR rceop OR cepp OR "r cepp" OR rcepp OR "chop"/exp OR chop OR "r chop"/exp OR "r chop" OR "rchop"/exp OR rchop OR "r2 chop" OR dhaox OR "r dhaox" OR rdhaox OR dhap OR "r dhap" OR rdhap OR "epoch"/exp OR epoch OR "r epoch"/exp OR "r epoch" OR "reppoch"/exp OR reppoch OR "da epoch"/exp OR "da epoch" OR "da epoch r"/exp OR "da epoch r" OR daepochr OR eshap OR "r eshap" OR reshap OR "gdp"/exp OR gdp OR "r gdp" OR rgdp OR gemox OR "gemcitabine-oxaliplatin regimen" OR "r gemox" OR R-GEMOX OR "ice"/exp OR ice OR "r ice" OR "rice"/exp OR rice OR iev OR "r iev" OR riev OR igev OR "r igev" OR rigev OR "mine"/exp OR mine OR "r mine" OR mine OR beam OR "mini-beam" OR "r beam" OR rbeam OR "best supportive care"/exp OR "palliative therapy"/exp OR ((care NEAR/2 ("best support*" OR palliative)):ti,ab,kw) 674 #74 tisagenlecleucel:ti,ab,kw OR ct1019:ti,ab,kw OR kymriah:ti,ab,kw 1054 #73 "tisagenlecleucel t"/de
--	---

Rysunek 45.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

	46
	#72
	isocabtagene:ti,ab,kw OR "liso-cel":ti,ab,kw
	126
	#71
	"lisocabtagene maraleucel"/de
	540
	#70
	axicabtagene:ti,ab,kw OR "axi-cel":ti,ab,kw OR "kte
	c19":ti,ab,kw OR yescarta:ti,ab,kw
	727
	#69
	"axicabtagene ciloleucel"/de
	190
	#68
	pixantrone:ti,ab,kw OR "bbr 2778":ti,ab,kw OR
	bbr2778:ti,ab,kw OR pixuvri:ti,ab,kw
	265
	#67
	"pixantrone"/de
	15,174
	#66
	melfalan*:ti,ab,kw OR alkeran:ti,ab,kw OR
	evomela:ti,ab,kw OR "l pam":ti,ab,kw OR "l
	sarcosine":ti,ab,kw OR melfalano:ti,ab,kw OR
	"phenylalanine mustard":ti,ab,kw OR medphalan:ti,ab,kw
	OR sarkolysin*:ti,ab,kw OR merphalan:ti,ab,kw
	38,681
	#65
	"melfalan"/de
	5,459
	#64
	carmustin*:ti,ab,kw OR "bcnu":ti,ab,kw OR
	"bicnu":ti,ab,kw OR gliadel:ti,ab,kw OR fivb:ti,ab,kw OR
	nitrumon:ti,ab,kw
	19,136
	#63
	"carmustine"/de
	7760
	#62
	mitoxantron*:ti,ab,kw OR mitozantrone:ti,ab,kw OR
	novantron*:ti,ab,kw OR dhaq:ti,ab,kw OR "nsc
	279836":ti,ab,kw OR nsc279836:ti,ab,kw OR "nsc
	287836":ti,ab,kw OR nsc287836:ti,ab,kw OR "nsc
	299195":ti,ab,kw OR nsc299195:ti,ab,kw OR "nsc
	301739":ti,ab,kw OR nsc301739:ti,ab,kw OR
	mitroxone:ti,ab,kw OR pralifan:ti,ab,kw OR "cl
	232325":ti,ab,kw OR cl232325:ti,ab,kw OR
	ralenova:ti,ab,kw OR onkotrone:ti,ab,kw
	23,687
	#61
	"mitoxantrone"/de
	1782
	#60
	mesna:ti,ab,kw OR mesnex:ti,ab,kw OR "asta d
	7093":ti,ab,kw OR "astad 7093":ti,ab,kw OR ziken:ti,ab,kw
	OR mistabron*:ti,ab,kw OR mucofluid:ti,ab,kw OR
	mitexan:ti,ab,kw OR "ucb 3983":ti,ab,kw OR
	ucb3983:ti,ab,kw OR uromitexan:ti,ab,kw OR
	mesnum:ti,ab,kw

Rysunek 46.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

	6050 #59 "mesna"/de 1548 #58 obinutuzumab:ti,ab,kw OR ga101:ti,ab,kw OR "ga 10":ti,ab,kw OR afutuzumab:ti,ab,kw OR gazyva*:ti,ab,kw OR "ro 5072759":ti,ab,kw OR ro5072759:ti,ab,kw OR "r 7159":ti,ab,kw OR r7159:ti,ab,kw OR "ga 101":ti,ab,kw 2493 #57 "obinutuzumab"/de 8973 #56 epirubicin*:ti,ab,kw OR ellence:ti,ab,kw OR pharmorubicin:ti,ab,kw OR epiadriamycin:ti,ab,kw OR pidorubicin*:ti,ab,kw OR "4 epidoxorubicin":ti,ab,kw OR "4 epi doxorubicin":ti,ab,kw OR "4 epi adriamycin":ti,ab,kw OR "4 epiadriamycin":ti,ab,kw OR "4 epi dxx":ti,ab,kw OR "epi cell":ti,ab,kw OR epicell:ti,ab,kw OR epilem:ti,ab,kw OR "imi 28":ti,ab,kw OR imi28:ti,ab,kw OR "nsc 256942":ti,ab,kw OR nsc256942:ti,ab,kw OR farmorubicin*:ti,ab,kw 29,324 #55 "epirubicin"/de 9084 #54 ifosfamid*:ti,ab,kw OR ifex:ti,ab,kw OR iphosphamide:ti,ab,kw OR isofosfamide:ti,ab,kw OR isophosphamide:ti,ab,kw OR isosfamide:ti,ab,kw OR "iso endoxan":ti,ab,kw OR holoxan:ti,ab,kw OR "nsc 109 724":ti,ab,kw OR "nsc109 724":ti,ab,kw OR "nsc 109724":ti,ab,kw OR nsc109724:ti,ab,kw OR "asta z 4942":ti,ab,kw 31,025 #53 "ifosfamide"/de 5334 #52 "pci 32765":ti,ab,kw OR pci32765:ti,ab,kw OR ibrutinib:ti,ab,kw OR imbruvica:ti,ab,kw OR ibrutix:ti,ab,kw OR "cra 032765":ti,ab,kw 7141 #51 "ibrutinib"/de 6493 #50 vinorelbine*:ti,ab,kw OR navelbine:ti,ab,kw OR "kw 2307":ti,ab,kw OR kw2307:ti,ab,kw 18,425 #49 "vinorelbine tartrate"/de 30,136 #48 gemcitabin*:ti,ab,kw OR gemzar:ti,ab,kw OR "ly 188011":ti,ab,kw 59,089 #47 "gemcitabine"/de
--	---

Rysunek 47.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

	81,447 #46 dexamethasone*:ti,ab,kw OR dextenza:ti,ab,kw OR ozurdex:ti,ab,kw OR dexpak:ti,ab,kw OR "mk 125":ti,ab,kw OR dexametasona:ti,ab,kw OR decadron:ti,ab,kw OR baycadron:ti,ab,kw OR methylfluorprednisolone:ti,ab,kw OR hexadecadrol:ti,ab,kw OR decameth:ti,ab,kw OR decaspray:ti,ab,kw OR dexasone:ti,ab,kw OR maxidex:ti,ab,kw OR millicorten:ti,ab,kw OR oradexon:ti,ab,kw OR decaject:ti,ab,kw OR hexadrol:ti,ab,kw 157,601 #45 "dexamethasone"/de 2269 #44 "brentuximab vedotin":ti,ab,kw OR adcetris:ti,ab,kw OR "cac10 vcmmmae":ti,ab,kw OR cac10vcmmmae:ti,ab,kw OR "cac10 1006":ti,ab,kw OR cac101006:ti,ab,kw OR "sgn 35":ti,ab,kw OR sgn35:ti,ab,kw 20,253 #43 oxaliplatin*:ti,ab,kw OR eloxatin*:ti,ab,kw OR oxalatoplatin*:ti,ab,kw OR "l-ohp cpd":ti,ab,kw OR "act 078":ti,ab,kw 41,397 #42 "oxaliplatin"/de 12,645 #41 lenalidomid*:ti,ab,kw OR cdc501:ti,ab,kw OR "cdc 501":ti,ab,kw OR cdc5013:ti,ab,kw OR "cdc 5013":ti,ab,kw OR enmd0997:ti,ab,kw OR "enmd 0997":ti,ab,kw OR revlimid:ti,ab,kw OR linamide:ti,ab,kw OR ladevina:ti,ab,kw OR "imid3 cpd":ti,ab,kw OR "cc 5013":ti,ab,kw OR cc5013:ti,ab,kw OR revimid:ti,ab,kw 19,942 #40 "lenalidomide"/de 3006 #39 procarbazine*:ti,ab,kw OR matulane:ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw OR indicarb:ti,ab,kw 16,522 #38 "procarbazine"/de 27,766 #37 vincristin*:ti,ab,kw OR leurocristine:ti,ab,kw OR oncovin*:ti,ab,kw OR vincasar:ti,ab,kw OR marqibo:ti,ab,kw OR cellcristin:ti,ab,kw OR citomid:ti,ab,kw OR onkocristin:ti,ab,kw OR farmistin:ti,ab,kw OR vintec:ti,ab,kw OR vincrisul:ti,ab,kw 103,671 #36 "vincristine"/de 34,648 #35 etoposid*:ti,ab,kw OR etopophos:ti,ab,kw OR toposar:ti,ab,kw OR vepesid:ti,ab,kw OR eposin:ti,ab,kw
--	--

Rysunek 48.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

	OR eposide:ti,ab,kw OR "demethyl epipodophyllotoxin ethylidene glucoside":ti,ab,kw OR "eto gry":ti,ab,kw OR exitop:ti,ab,kw OR lastet:ti,ab,kw OR "nsc 141540":ti,ab,kw OR nsc141540:ti,ab,kw OR onkoposid:ti,ab,kw OR riboposid:ti,ab,kw OR "vp 16 213":ti,ab,kw OR "vp 16213":ti,ab,kw OR "vp 16":ti,ab,kw OR vp16:ti,ab,kw OR celltop:ti,ab,kw OR etopos:ti,ab,kw OR etomedac:ti,ab,kw 89,343 #34 "etoposide"/de 3830 #33 "brentuximab vedotin"/de 209 #32 "polatuzumab vedotin":ti,ab,kw OR polivy:ti,ab,kw OR "rg 7596":ti,ab,kw OR rg7596:ti,ab,kw OR "acd 79bvcmmae":ti,ab,kw OR "acd79b vcmmmae":ti,ab,kw OR "acd 79b vcmmmae":ti,ab,kw OR "fcu 2711":ti,ab,kw OR fcu2711:ti,ab,kw OR "dcds 4501a":ti,ab,kw OR dcds4501a:ti,ab,kw OR "ro 5541077000":ti,ab,kw OR "ro 5541077 000":ti,ab,kw OR "ro5541077 000":ti,ab,kw 291 #31 "polatuzumab vedotin"/de 4182 #30 bendamustin*:ti,ab,kw OR treanda:ti,ab,kw OR treakisym:ti,ab,kw OR ribomustin:ti,ab,kw OR levact:ti,ab,kw OR bendeka:ti,ab,kw OR ribomustine:ti,ab,kw OR belrapzo:ti,ab,kw OR cytotasan:ti,ab,kw OR "imet 3393":ti,ab,kw OR "zimet 3393":ti,ab,kw 6974 #29 "bendamustine"/de 91,933 #28 prednison*:ti,ab,kw OR prednisolone:ti,ab,kw OR deltasone:ti,ab,kw OR "liquid pred":ti,ab,kw OR orasone:ti,ab,kw OR sterapred:ti,ab,kw OR dehydrocortisone:ti,ab,kw OR "delta cortisone":ti,ab,kw OR rectodelt:ti,ab,kw OR ultracorten:ti,ab,kw OR winpred:ti,ab,kw OR cortan:ti,ab,kw OR cortancyl:ti,ab,kw OR panafcort:ti,ab,kw OR cutason:ti,ab,kw OR decortin:ti,ab,kw OR dacortin:ti,ab,kw OR decortisyl:ti,ab,kw OR encorton*:ti,ab,kw OR enkortolon:ti,ab,kw OR kortancyl:ti,ab,kw OR meticorten:ti,ab,kw OR panasol:ti,ab,kw OR "predni tablinen":ti,ab,kw OR prednidib:ti,ab,kw OR predniment:ti,ab,kw OR pronisone:ti,ab,kw OR sone:ti,ab,kw 134,239 #27 "prednisolone"/de 181,543 #26 "prednisone"/de 22,626 #25
--	---

Rysunek 49.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

		bleomycin*:ti,ab,kw OR blenoxane:ti,ab,kw OR bleocin:ti,ab,kw OR bleomicin*:ti,ab,kw OR "bleo cell":ti,ab,kw OR bleocell:ti,ab,kw OR bleolem:ti,ab,kw OR blanoxan:ti,ab,kw 50,782 #24 "bleomycin"/exp 1,802 #23 vindesine*:ti,ab,kw OR eldisine:ti,ab,kw OR "desacetylvinblastine amide":ti,ab,kw OR enison:ti,ab,kw OR "nsc 245467":ti,ab,kw OR nsc245467:ti,ab,kw 7665 #22 "vindesine"/de 80,251 #21 cyclophosphamid*:ti,ab,kw OR cytophosphan*:ti,ab,kw OR endoxan:ti,ab,kw OR cytoxan:ti,ab,kw OR neosar:ti,ab,kw OR procytox:ti,ab,kw OR revimmune:ti,ab,kw OR cycloblastin:ti,ab,kw OR ciclofosfamid*:ti,ab,kw OR sendoxan:ti,ab,kw OR "b 518":ti,ab,kw OR b518:ti,ab,kw OR "nsc 26271":ti,ab,kw OR nsc26271:ti,ab,kw OR cyclophosphane:ti,ab,kw 224,273 #20 "cyclophosphamide"/de 49,077 #19 rituximab:ti,ab,kw OR rituxan:ti,ab,kw OR mabthera:ti,ab,kw OR truxima:ti,ab,kw OR riximyo:ti,ab,kw OR ruxience:ti,ab,kw OR "idec c2b8":ti,ab,kw OR gp2013:ti,ab,kw 83,364 #18 "rituximab"/de 28,350 #17 methylprednisolon*:ti,ab,kw OR medrol:ti,ab,kw OR "a methapred":ti,ab,kw OR metipred:ti,ab,kw OR urbason:ti,ab,kw 99,765 #16 "methylprednisolone"/de 87,912 #15 doxorubicin*:ti,ab,kw OR hydroxydaunorubicin:ti,ab,kw OR daunorubicin:ti,ab,kw OR adriamycin:ti,ab,kw OR caelyx:ti,ab,kw OR myocet:ti,ab,kw OR doxil:ti,ab,kw OR rubex:ti,ab,kw OR farmiblastina:ti,ab,kw OR ribodoxo:ti,ab,kw OR adriblastin*:ti,ab,kw OR adrimedac:ti,ab,kw OR "doxo cell":ti,ab,kw OR doxolem:ti,ab,kw OR doxotec:ti,ab,kw OR onkodox:ti,ab,kw 193,682 #14 "doxorubicin"/de 24,855 #13 cytarabin*:ti,ab,kw OR "cytosine arabinoside":ti,ab,kw OR cytosar:ti,ab,kw OR depocyt:ti,ab,kw OR citarabina:ti,ab,kw
--	--	---

Rysunek 50.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

		OR "arabinofuranosyl cytidine":ti,ab,kw OR tarabine:ti,ab,kw OR aracc:ti,ab,kw OR "ara c":ti,ab,kw OR arabinosylcytosine:ti,ab,kw OR arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw OR aracytidine:ti,ab,kw OR aracytine:ti,ab,kw OR cytonal:ti,ab,kw 63,132 #12 "cytarabine"/de 120,493 #11 cisplatin*:ti,ab,kw OR carboplat*:ti,ab,kw OR platamin:ti,ab,kw OR neoplatin:ti,ab,kw OR cismaplat:ti,ab,kw OR cddp:ti,ab,kw OR "cis diamminedichloridoplatinum":ti,ab,kw OR "cis ddp":ti,ab,kw OR platino*:ti,ab,kw OR paraplatin*:ti,ab,kw OR cbdca:ti,ab,kw OR "nsc 119875":ti,ab,kw OR "jm 8":ti,ab,kw OR jm8:ti,ab,kw OR "nsc 241240":ti,ab,kw OR nsc241240:ti,ab,kw OR "platinum diamminodichloride":ti,ab,kw OR "cis platinum":ti,ab,kw OR dichlorodiammineplatinum:ti,ab,kw OR biocisplatinum:ti,ab,kw OR platidiam:ti,ab,kw OR platinwas:ti,ab,kw OR ribocarbo:ti,ab,kw OR neocarbo:ti,ab,kw OR carbozin:ti,ab,kw OR carbotec:ti,ab,kw OR ercar:ti,ab,kw OR nealorin:ti,ab,kw OR blastocarb:ti,ab,kw 71,650 #10 "carboplatin"/de 188,774 #9 "cisplatin"/de 30,394 #8 #7 AND #3 2,823,103 #7 #4 OR #5 OR #6 2,732,421 #6 recurr*:ti,ab,kw OR reoccurr*:ti,ab,kw OR relaps*:ti,ab,kw OR refractory:ti,ab,kw OR resist*:ti,ab,kw OR "r r":ti,ab,kw OR "rr":ti,ab,kw OR "r/r":ti,ab,kw 220,930 #5 "cancer recurrence"/de 186,794 #4 "recurrent disease"/de 113,212 #3 #1 OR #2 110,104 #2 (lymphoma* NEAR/5 ("b cell" OR "large cell" OR diffuse OR "non hodgkin*")):ti,ab,kw 14,744 #1 "diffuse large b cell lymphoma"/exp
--	--	---

Rysunek 51.

Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji *Cordoba 2022* – cd.

Cochrane Library	February 4, 2021 CENTRAL: 1139 results	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees 413 #2 Lymphoma* NEAR/8 (Diffuse OR (B NEAR Cell) OR "Large Cell" OR (Non Near Hodgkin*)):ti,ab,kw 5035 #3 #1 OR #2 5035 #4 MeSH descriptor: [Recurrence] this term only 12121 #5 (Recurr* OR Reoccurr* OR Relaps* OR Refractory OR Resist* OR "R R" OR "RR" OR "R/R"):ti,ab,kw 193195 #6 #4 OR #5 193195 #7 #3 AND #6 with Publication Year from 2011 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Jan 2011 and Jan 2021, in Trials 1139
Clinical trials.gov	February 4, 2021 488 results	refractory OR recurrent OR relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma First posted from 01/01/2011 to 02/05/2021
Gray literature search		
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Search https://www.cadth.ca/search?keywords	February 7, 2021 4 results	Diffuse b cell lymphoma
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). http://www.nice.org.uk/	February 7, 2021 6 results	Diffuse b cell lymphoma
Scottish Medicines Consortium https://www.scottishmedicines.org.uk/	February 7, 2021 5 results	Diffuse b cell lymphoma
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) http://www.awmsg.org/	February 7, 2021 1 result	Diffuse b cell lymphoma

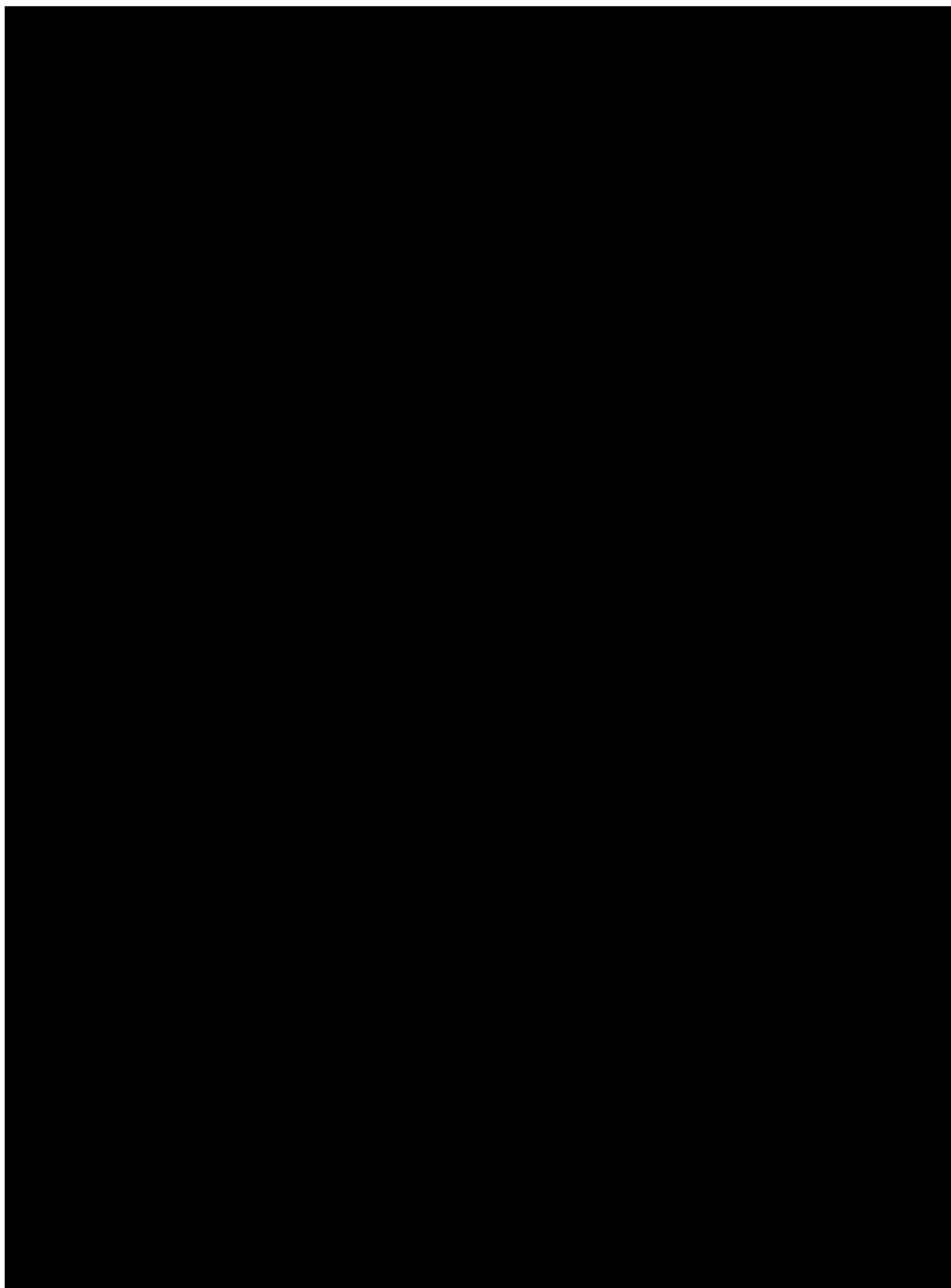
Źródło: *Cordoba 2022*

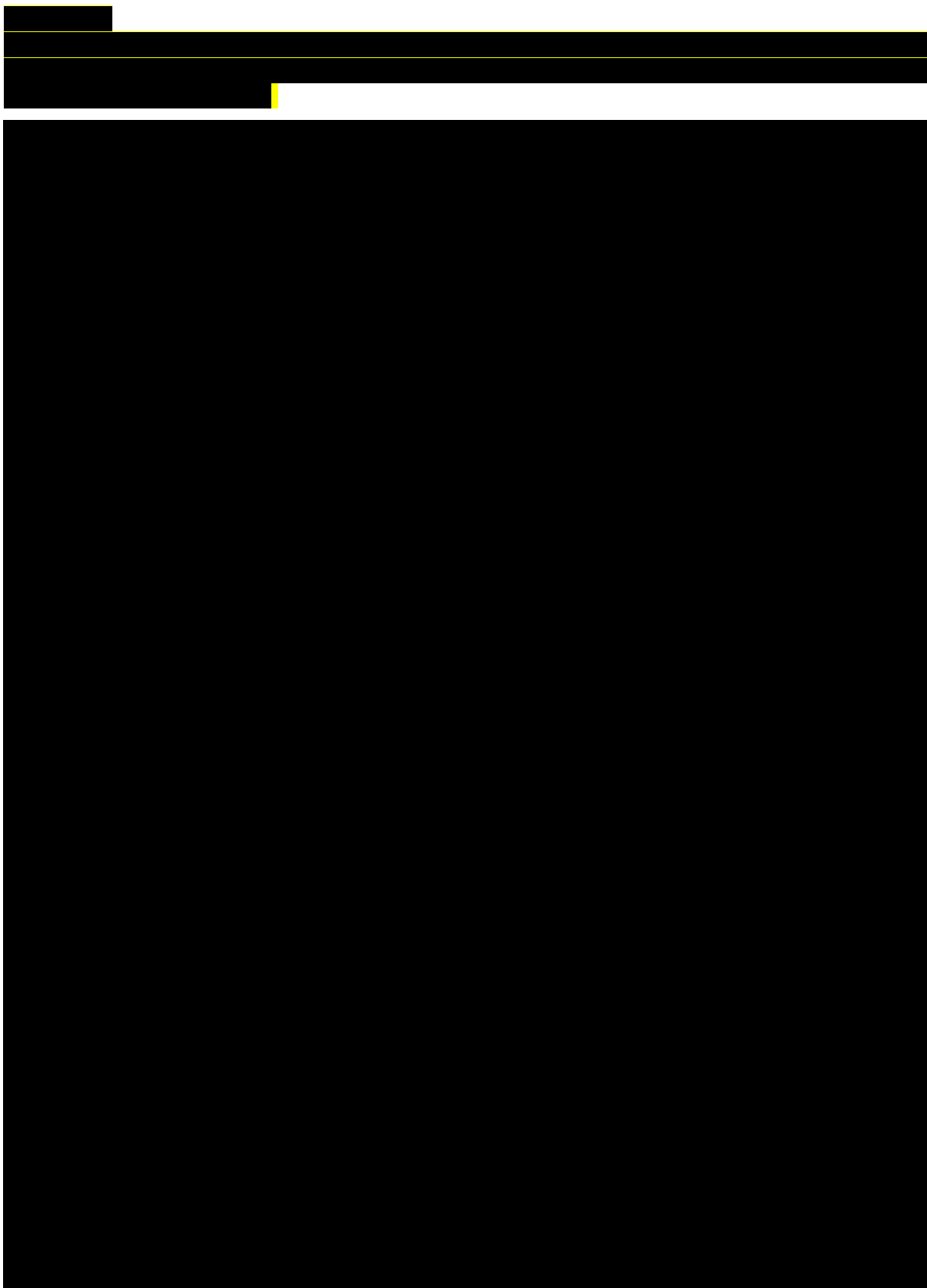
15.3.3. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx – aktualizacja (19.03.2025 r.)

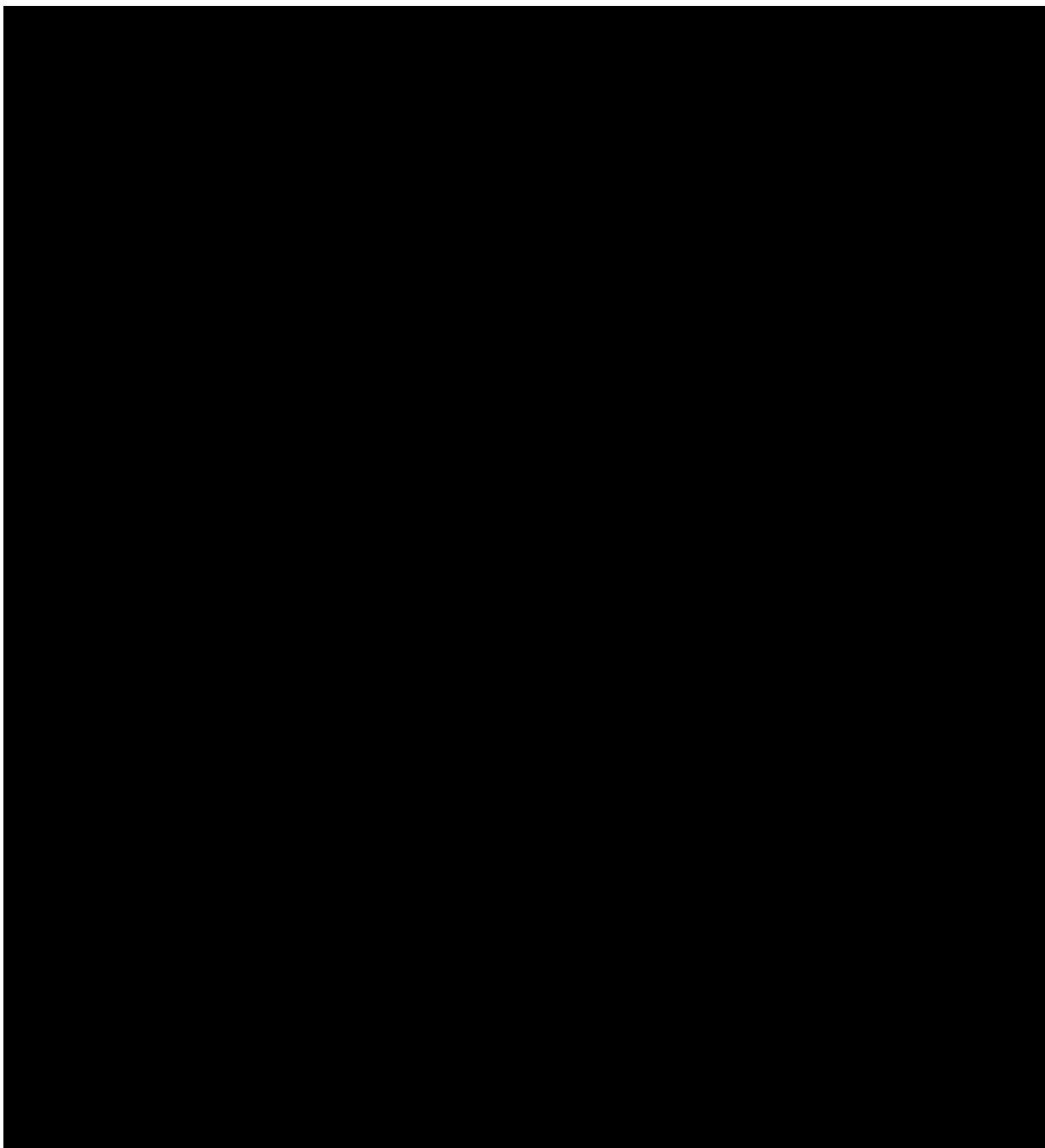
Tabela 51.

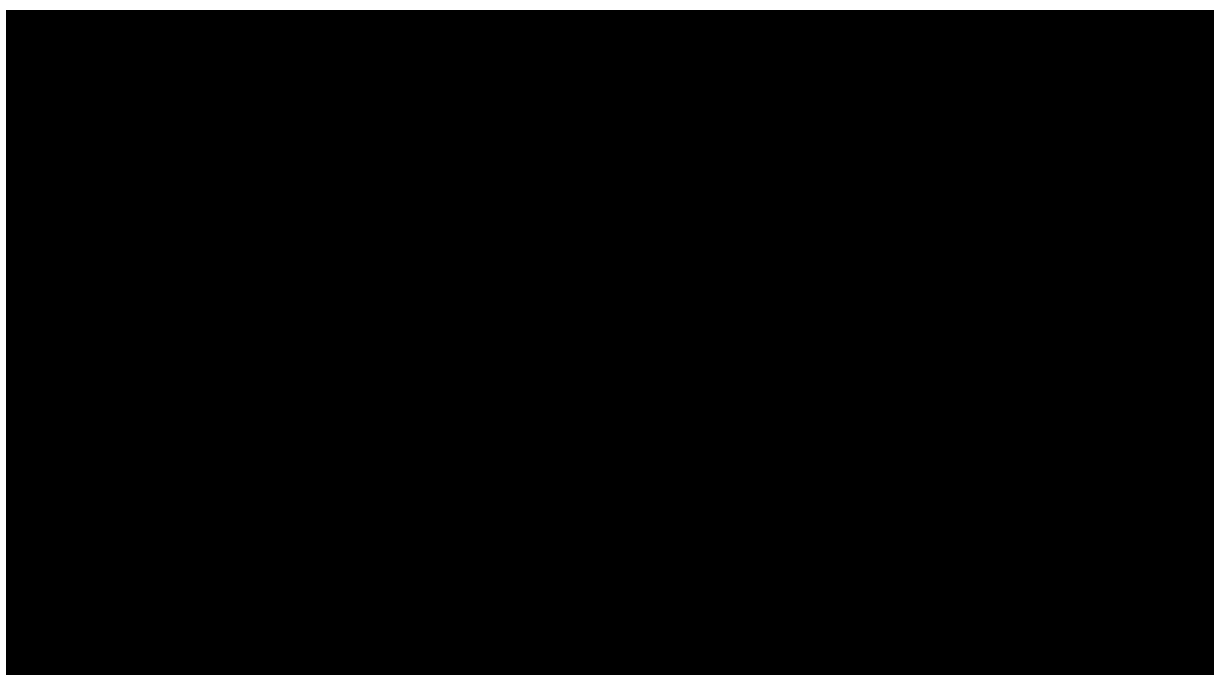
Strategia wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla Pola-BR i R-GemOx (aktualizacja 19.03.2025)

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	11 944	28 123	1 482
	#2	("large cell" OR "large-cell" OR "b-cell" OR bcell OR lymphoid OR histiocytic OR plasmablastic OR centroblastic OR immunoblastic OR lymphoma)	548 874	560 928	22 210
	#3	#1 OR #2	548 964	561 664	22 222
	#4	(relapse OR refractory OR relapsed OR recur OR recured OR pretreated OR "pre-treated" OR "previously treated" OR prior OR previous)	3 095 440	3 452 734	299 863
	#5	(recurrence OR retreatment)	916 776	636 077	72 513
	#6	#4 OR #5	3 333 212	3 959 463	344 104
	#7	#3 AND #6	96 828	119 936	11 424
Intervencja	#8	(Polivy* OR "polatuzumab vedotin" OR "RG-7596" OR "RG7596" OR "ACD79BVCMMAE" OR "ACD-79BVCMMAE" OR "ACD79B-VCMMAE" OR "ACD-79B-VCMMAE" OR "FCU 2711" OR "FCU2711" OR "FCU-2711" OR "DCDS4501A" OR "DCDS-4501A" OR "RO5541077-000" OR "RO-5541077-000" OR "RO-5541077000" OR "a619039" OR "L01FX14" OR "1313206-42-6" OR "347911301" OR "DB12240" OR "KG6VO684Z6" OR "D10761")	426	737^^	171
	#9	(chemoimmunotherap* OR CIT OR R-GemOx OR R-Gem OR (rituximab AND gemcitabine) OR (rituximab AND oxaliplatin) OR "gemcitabine-oxaliplatin regimen")	14 846	21 062	2 233
	#10	#8 OR #9	15 246	21 709	2 380
#11	#7 AND #10	1 302	3 159	676	
#12	#11 NOT 'conference abstract'/it	n/d	1 038	n/d	
#13	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	242	n/d	
#14	Ograniczenie czasowe: Medline: #11 AND Filters applied: from 2021/02/01 – 2025/03/19 The Cochrane: #11 AND Cochrane Library publication date from Feb 2021 to Apr 2025 Embase: #13 AND [01-02-2021]/sd NOT [19-03-2025]/sd	530	134	313^	









15.3.5. Strategia wyszukiwania dla CAR-T – aktualizacja (19.03.2025 r.)

Tabela 55.

Strategia wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla CAR-T (aktualizacja 19.03.2025)

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	11 944	28 123	1 482
	#2	("large cell" OR "large-cell" OR "b-cell" OR bcell OR lymphoid OR histiocytic OR plasmablastic OR centroblastic OR immunoblastic OR lymphoma)	548 882	560 928	20 602
	#3	#1 OR #2	548 972	561 664	22 222
	#4	(relapse OR refractory OR relapsed OR recur OR recured OR pretreated OR "pre-treated" OR "previously treated" OR prior OR previous)	3 095 449	3 452 734	299 863
	#5	(recurrence OR retreatment)	916 777	636 077	72 513
	#6	#4 OR #5	3 333 222	3 959 463	344 104
	#7	#3 AND #6	96 829	119 936	11 424
Interven	#8	("axicabtagene ciloleucel" OR Yescarta OR "kte-c19" OR "kte c19" OR "ktec19" OR "axi-cel" OR "axi cel" OR "fk876" OR "fk 876")	699	2 337^	109

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#9	(tisagenlecleucel OR Kymriah OR "ctl019" OR "ctl019" OR "cart 19" OR "cart19" OR "lg 740" OR "lg740" OR "tisa-cel")	898	2 700^^	51
#10	#8 OR #9	1 227	3 707	145
#11	#7 AND #10	789	2 458	134
#12	#11 NOT 'conference abstract'/it	n/d	808	n/d
#13	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	168	n/d
#14	Ograniczenie czasowe: Medline: #11 AND Filters applied: from 2021/08/15 – 2025/03/19 The Cochrane: #11 AND Cochrane Library publication date from Jul 2021 to Apr 2025 Embase: #13 AND [15-08-2021]/sd NOT [19-03-2025]/sd	499	122	91^

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 89, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews: 1, Cochrane Protocols: 1

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 19.03.2025 r.

15.3.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla epkorytamabu

Tabela 56.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla epkorytamabu

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(epcoritamab OR "epcoritamab-bysp" OR "gen 3013" OR "gen-3013" OR gen3013 OR Tepkinly OR epkinly)	109	255^^	36
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	185	n/d
#3	#2 AND Filters: from 2024/12/1 – 3000/12/12	22	17	0^

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 0

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 10.03.2025 r.

15.3.7. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla glofitamabu

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania wykorzystaną w dokumencie *AKL Columvi 2024* do wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych.

W poniższych tabelach przedstawiono zaktualizowane wyniki wyszukiwania w bazach (aktualizację przeglądu przeprowadzono 13.12.2024 r. a następnie 10.03.2025 r.). Szczegóły strategii wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 57.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla glofitamabu – aktualizacja 13.12.2024 r.

Bazy medyczne	Nr	Zapytania	Wyniki wyszukiwania
MEDLINE	#1	glofitamab[all] OR glofitamab[nm]	75
	#2	#1 AND Filters: from 2024/1/1 - 3000/12/12	42
Embase	#1	('glofitamab'/exp OR glofitamab) AND [embase]/lim	405
	#2	('glofitamab' OR 'glofitamab'/exp OR glofitamab) AND [embase]/lim AND [01-01-2024]/sd	172
Cochrane	#1	glofitamab	23
	#2	Ograniczenie czasowe: The Cochrane: Cochrane Library publication date from 2024/1 to 2024/12	12 [^]

[^]trafienia w bazie CENTRAL: Trials 12

Data wyszukiwania: 13.12.2024 r.

Tabela 58.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla glofitamabu – aktualizacja 10.03.2025 r.

Bazy medyczne	Nr	Zapytania	Wyniki wyszukiwania
MEDLINE	#1	glofitamab[all] OR glofitamab[nm]	84
	#2	#1 AND Filters: from 2024/12/01 - 3000/12/12	16
Embase	#1	('glofitamab'/exp OR glofitamab) AND [embase]/lim	433
	#2	('glofitamab' OR 'glofitamab'/exp OR glofitamab) AND [embase]/lim AND [01-12-2024]/sd	40
Cochrane	#1	glofitamab	23

Bazy medyczne	Nr	Zapytania	Wyniki wyszukiwania
	#2	Ograniczenie czasowe: The Cochrane: Cochrane Library publication date from 2024/12/01 to 2025/03/10	1^

^trafienia w bazie CENTRAL: Trials 1

Data wyszukiwania: 10.03.2025 r.

15.3.8. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla lonkastuksymabu tezyryny

Tabela 59.

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")	193	46^	294^^
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	180

^trafienia w bazie CENTRAL: Trials 45, Cochrane Reviews 1

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 11.03.2025 r.

15.3.9. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych dla Tafa-Len

Tabela 60.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla Tafa-Len

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Tafasitamab	6
	Minjuvi	10
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Tafasitamab	1
	Minjuvi	1
	Tafasitamab	1

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) https://www.vigiaccess.org/	Minjuvi	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Tafasitamab	15
	Minjuvi	0
	Monjuvi	14
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(tafasitamab OR Minjuvi OR Monjuvi) AND (DLBCL OR "B-cell lymphoma")	35
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(tafasitamab OR Minjuvi OR Monjuvi) AND (DLBCL OR "B-cell lymphoma")	12
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Minjuvi	0
	Tafasytamab	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 13.03.2025 r.

15.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 61.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Kim 2023	Cook 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	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	Ocena skuteczności leczenia ratunkowego R/R DLBCL	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 Tafa-Len (L-MIND) 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 Tafa-Len, Pola-BR i LON w porównaniu do CAR-T oraz że terapia CAR-T była istotnie statystycznie lepsza od chemioterapii. Istotną statystycznie różnicę w rocznym PFS ($p < 0,01$) w porównaniu do chemioterapii wykazano w przypadku (wynik metaanalizy dla każdej terapii osobno): - chemioterapii: RD=0,23 (95% CI 0,17; 0,30); Tafa-Len: RD=0,47 (95% CI 0,37; 0,57); - lonkastuksymabu tezyryny: RD=0,26 (95% CI 0,19; 0,33); - Pola-BR: RD=0,35 (95% CI 0,27; 0,42); - CAR-T: RD=0,40 (95% CI 0,35; 0,46). Autorzy przeglądu podkreślili, że porównując CAR-T z pozostałymi terapiami zatwierdzonymi w leczeniu R/R

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				DLBCL, w tym z Tafa-Len, Pola-BR oraz LON, nie zidentyfikowano żadnych istotnych różnic w głównych wynikach dotyczących skuteczności.

15.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 62.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena		Publikacja
		Kim 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć ⁴⁸
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Częściowo tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	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
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na</u>	NIE

⁴⁸ W badaniu wskazano jedynie, że autorzy przeprowadzili kompleksowy przegląd literatury

Domena		Publikacja
		Kim 2023
	<u>wyniki?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem

15.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

15.6.1. Badanie L-MIND

L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)
METODYKA
Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II Identyfikator badania: NCT02399085; Przydział chorych do grupy: do badania włączono dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych; Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno) Opis utraty chorych z badania: <u>Publikacja Salles 2020 (DCO: 30.11.2018 r.)</u> Spośród 80 chorych leczonych Tafa-Len i włączonych do analizy pierwotnej utracono łącznie 50 (62,5%) chorych, w tym: • 1 (1,3%) chory przerwał stosowanie Tafa podczas cyklu 1-12 z powodu zdarzeń niepożądanych; • 4 (5,0%) chorych przerwało stosowanie Len podczas cyklu 1-12 z powodu zdarzeń niepożądanych; • 45 (56,3%) chorych przerwało Tafa-Len w czasie cyklu 1-12⁴⁹, w tym: ○ 32 (40,0%) chorych z powodu progresji choroby; ○ 8 (10,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; ○ po 2 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i zgonu; ○ 1 (1,3%) chorego z innych powodów. Spośród 34 chorych leczonych Tafa w monoterapii od 13. cyklu, utracono łącznie 6 (17,6%) chorych, w tym: • 4 (11,8%) chorych z powodu progresji choroby; • po 1 (2,9%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu. <u>Publikacja Duell 2021 (DCO: 30.10.2020 r.)</u> Spośród 80 chorych leczonych Tafa-Len i włączonych do analizy pierwotnej utracono łącznie 50 (62,5%) chorych, w tym: • 1 (1,3%) chory przerwał stosowanie Tafa z powodu zdarzeń niepożądanych; • 4 (5,0%) chorych przerwało stosowanie Len z powodu zdarzeń niepożądanych; • 45 (56,3%) chorych przerwało Tafa-Len w czasie cyklu 1-12, w tym: ○ 32 (40,0%) chorych z powodu progresji choroby;

⁴⁹ uwzględniono dwa scenariusze: odstawienie obu leków w tym samym czasie i sekwencyjne odstawienie (zgłoszono tylko powód późniejszego odstawienia)

L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)

- 10 (12,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
- 2 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- 1 (1,3%) chorego z innych powodów.

Spośród 34 chorych leczonych Tafa w monoterapii od 13. cyklu, utracono łącznie 15 (44,1%) chorych, w tym:

- 8 (23,5%) chorych z powodu progresji choroby;
- 4 (11,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- 2 (5,9%) chorych z innych powodów;
- 1 (2,9%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych.

Publikacja Duell 2024 (DCO: 14.11.2022 r.)

Spośród 80 chorych leczonych Tafa-Len i włączonych do analizy pierwotnej utracono łącznie 51 (63,8%) chorych, w tym:

- 1 (1,3%) chory przerwał stosowanie Tafa z powodu zdarzeń niepożądanych;
- 4 (5,0%) chorych przerwało stosowanie Len z powodu zdarzeń niepożądanych;
- 46 (57,5%) chorych przerwało Tafa-Len w czasie cyklu 1-12, w tym:
 - 32 (40,0%) chorych z powodu nawrotu/progresji choroby;
 - 8 (10,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - po 2 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - po 1 (1,3%) chorym z powodu decyzji badacza/klinicysty oraz ogólnego pogorszenia stanu chorego.

Spośród 34 chorych leczonych Tafa w monoterapii od 13. cyklu, utracono łącznie 26 (76,5%) chorych, w tym:

- 10 (29,4%) chorych z powodu nawrotu/progresji choroby;
- po 6 (17,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu;
- 4 (11,8%) chorych z powodu decyzji badacza/ klinicysty oraz ogólnego pogorszenia stanu chorego.

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: MorphoSys;

Liczba ośrodków: 35 szpitali uniwersyteckich i lokalnych (Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania i USA);

Okres obserwacji:

Publikacja Salles 2020 (DCO: 30.11.2018 r.): mediana (IQR): 13,2 (7,3; 20,4) miesięcy;

Publikacja Duell 2021 (DCO: 30.10.2020 r.): ≥35 miesięcy;

Publikacja Duell 2021 (DCO: 14.11.2022 r.): mediana (95% CI): 44,0 (29,9; 57,0) miesiące;

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano, gdy wszyscy chorzy ukończyli co najmniej 12-miesięczną obserwację. Analizy aktywności przeciwnowotworowej opierają się na pełnym zestawie analiz obejmującym wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Tafa-Len, analizy bezpieczeństwa opierają się na chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków.

Zarówno w przypadku wyników pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych, zastosowano statystyki opisowe w celu podsumowania wskaźników odpowiedzi, wskaźników kontroli choroby i bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 4.1.1.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek >18 r.ż.;
- histologicznie potwierdzone rozpoznanie DLBCL (w tym transformowanym chłoniakiem indolentnym z następowym nawrotem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B);

L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)

- choroba nawrotowa⁵⁰ lub oporna na leczenie⁵¹ 1.-3. schematów leczenia ogólnoustrojowego (z ≥ 1 terapią anty-CD20);
- brak kwalifikacji do chemioterapii wysokodawkowej i późniejszego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych:
 - wiek >70 lat;
 - zaburzenia czynności narządów lub choroby współistniejące wykluczające zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej lub autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych ze względu na niedopuszczalne ryzyko leczenia;
 - niepowodzenie auto-HSCT w wywiadzie;
 - brak odpowiedzi na terapię ratunkową;
 - brak zgody chorych na autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych;
 - brak możliwości wykonania autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych z powodu niemożności skutecznego pobrania komórek macierzystych krwi obwodowej;
- odpowiednia czynność narządów;
- stan sprawności ECOG 0-2;
- mierzalna choroba na początku badania;
- bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 90 \times 10^9/l$ (chyba że którakolwiek z wartości była wtórna do zajęcia szpiku kostnego przez DLBCL co wykazano w niedawnej aspiracji szpiku kostnego i biopsji szpiku kostnego);
- stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy $<2,5$ -krotność GGN, chyba że była to wartość wtórna do zespołu Gilberta lub udokumentowanego zajęcia wątroby przez chłoniaka (chorzy z zespołem Gilberta lub udokumentowanym zajęciem wątroby przez chłoniaka mogli zostać włączeni, jeśli ich stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło do 5-krotności GGN);
- stężenie aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej do 3x GGN lub $<5 \times$ GGN u chorych z udokumentowanym zajęciem wątroby;
- klirens kreatyniny w surowicy wynoszący ≥ 60 ml na minutę, zmierzony lub obliczony przy użyciu standardowego wzoru Cockcrofta i Gaulta.

Kryteria wykluczenia:

- każdy inny typ histologiczny chłoniaka;
- DLBCL z podwójną lub potrójną rearanżacją genów, jeśli znany w wywiadzie (jednoczesne wykrycie *MYC* z lokalizacją tranzykcji *BCL2* lub *BCL6* [lub obu]);
- leczenie terapią anty-CD19 lub lekami immunomodulującymi, takimi jak talidomid lub lenalidomid w wywiadzie;
- pierwotny oporny na leczenie DLBCL, definiowany jako brak odpowiedzi lub progresja w czasie leczenia lub w czasie 6 miesięcy od terapii 1. linii⁵²;
- nowotwory złośliwe w wywiadzie inne niż DLBCL, o ile chory nie był wolny od choroby przez ≥ 5 lat;
- seropozytywność w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B lub C oraz seropozytywność w kierunku wirusa HIV lub HIV w wywiadzie;
- zajęcie OUN;
- dowody kliniczne lub informacje w wywiadzie o istotnej chorobie układu krążenia, OUN lub innej choroby ogólnoustrojowej, która wykluczałaby lub utrudniała udział w badaniu.

⁵⁰ nawrót choroby zdefiniowano jako pojawienie się nowych zmian lub zwiększenie rozmiaru $\geq 50\%$ wcześniej zajętych miejsc od *nadiru* po ostatniej terapii ogólnoustrojowej zgodnie z kryteriami odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej z 2007 r.

⁵¹ chorobę oporną na leczenie definiowano jako progresję choroby zgodnie z kryteriami odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej, wykazującą mniej niż częściową odpowiedź lub nawrót choroby lub progresję w okresie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia terapii I linii, lub wykazującą mniej niż częściową odpowiedź na ostatnio stosowaną terapię ogólnoustrojową

⁵² do czasu zmiany protokołu (wprowadzonej 27.06.2016 r.) tylko chorzy, u których choroba nawróciła w czasie 3 miesięcy od poprzedniego schematu leczenia zawierającego anty-CD20, byli definiowani jako pierwotnie oporni na leczenie i wykluczani. W związku z tym chorzy z nawrotem lub progresją choroby między 3. a 6. miesiącem leczenia I linii byli rekrutowani przed zmianą protokołu i uznawani za chorych z pierwotną opornością na leczenie zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi chłoniaka z komórek B

L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)		
Dane demograficzne		
Parametr		Publikacja Salles 2020 (DCO: 30.11.2018 r.) Tafa-Len
Liczba chorych		81
Wiek, mediana (IQR) [lata]		72 (62; 76)
Mężczyźni, n (%)		44 (54,3)
Rasa, n (%)	Biała	72 (88,9)
	Azjaci	2 (2,5)
	Inna	1 (1,2)
	Brak danych	6 (7,4)
Czas od pierwszego rozpoznania DLBCL, mediana (IQR) [mies.]		26,9 (17; 51)
Stadium wg Ann Arbor w czasie badań przesiewowych, n (%)	I lub II	20 (24,7)
	III lub IV	61 (75,3)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	29 (35,8)
	1	45 (55,6)
	2	7 (8,6)
Wynik IPI podczas badania przesiewowego, n (%)	0-2*	40 (49,4)
	3-5**	41 (50,6)
Linie leczenia ogólnoustrojowego w wywiadzie	Ogółem, mediana [IQR]	2 (1; 4)
	1, n (%)	40 (49,4)
	2, n (%)	35 (43,2)
	3, n (%)	5 (6,2)
	4, n (%)	1 (1,2)
Terapia anty-CD20 w wywiadzie, n (%)		81 (100,0)
Terapia antracyklinami w wywiadzie, n (%)		81 (100,0)
Pierwotna oporność na leczenie, n (%)	Tak	15 (18,5)
	Nie	66 (81,5)
Oporność na leczenie rytuksymabem, n (%)	Tak	34 (42,0)
	Nie	46 (56,8)
	Brak danych	1 (1,2)
Oporność na ostatnią terapię w wywiadzie, n (%)	Tak	36 (44,4)
	Nie	45 (55,6)
Auto-HSTC w wywiadzie, n (%)	Tak	9 (11,1)
	Nie	72 (88,9)
Zmiany masywne*** (ang. <i>bulky disease</i>), n (%)	Obecne	15 (18,5)
	Brak	65 (80,2)

L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)			
	Brak danych	1 (1,2)	
Stężenie LDH podczas badań przesiewowych, n (%)	Podwyższone	45 (55,6)	
	W normie	36 (44,4)	
Komórki pierwotne wg badania immunohistochemicznego, n (%)	B centrum zarodkowego	38 (46,9)	
	B z centrum poza zarodkowego	21 (25,9)	
	Brak danych	22 (27,2)	
Komórki pierwotne wg profilowania ekspresji genów, n (%)	B centrum zarodkowego	7 (8,6)	
	B z centrum poza zarodkowego	19 (23,5)	
	Nieklasyfikowane	6 (7,4)	
	Brak danych	49 (60,5)	
DLBCL powstały z chłoniaka indolentnego, n (%)		7 (8,6)	
Powód braku kwalifikacji do auto-HSCT, n (%)	Wiek >70 lat	37 (45,7)	
	Chemooporność^	19 (23,5)	
	Odmowa chorego	13 (16,0)	
	Choroby współistniejące^^	11 (13,6)	
	Inny^^^	1 (1,2)	
Parametr		Publikacja Duell 2021 (DCO: 30.10.2020 r.)# Tafa-Len	
		Wszyscy chorzy	Choroba oporna na ostatnią terapię
Liczba chorych		81	36
Wiek, mediana (zakres) [lata]		72 (41; 86)	72,5 (41; 82)
Wiek >70 lat, n (%)		45 (55,6)	20 (55,6)
Linie leczenia w wywiadzie, mediana (zakres)		2 (1; 4)	
Stadium III/IV, n (%)		61 (75,3)	27 (75,0)
Podwyższone stężenie LDH, n (%)		45 (55,6)	25 (69,4)
Wynik IPI 3-5, n (%)		41 (50,6)	21 (58,3)
Auto-HSTC w wywiadzie, n (%)		9 (11,1)	4 (11,1)
Komórki pierwotne wg badania immunohistochemicznego, n (%)	B centrum zarodkowego	39 (48,1)	21 (58,3)
	B z centrum poza zarodkowego	22 (27,2)	8 (22,2)
	Brak danych	20 (24,7)	7 (19,4)
	B centrum zarodkowego	8 (9,9)	5 (13,9)

L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)				
Komórki pierwotne wg profilowania ekspresji genów, n (%)	Aktywowane komórki B	20 (24,7)	8 (22,2)	
	Nieklasyfikowane	6 (7,4)	4 (11,1)	
	Brak możliwości oceny	5 (6,2)	3 (8,3)	
	Brak danych	42 (51,9)	16 (44,4)	
Chorzy z transformowanym chłoniakiem, n (%)	Chłoniak z komórek B	4 (4,9)	2 (5,6)	
	Chłoniak strefy brzeżnej	2 (2,5)	1 (2,8)	
	Chłoniak niezziarniczy o nieokreślonej histologii	1 (1,2)	0 (0,0)	
	Przypadek zgłoszony przez centralny przegląd patologiczny	1 (1,2)	1 (2,8)	
Parametr		Publikacja Duell 2024 (DCO: 14.11.2022 r.) [#]		
		Tafa-Len		
		Wszyscy chorzy	Chorzy na 2. linii terapii	Chorzy z ≥2. liniami terapii
Liczba chorych		80	40	40
Wiek, mediana (zakres) [lata]		72,0 (41,0; 86,0)	72,0 (53,0; 86,0)	70,5 (41,0; 82,0)
Wiek >70 lat, n (%)		45 (56,3)	25 (62,5)	20 (50,0)
Mężczyźni, n (%)		43 (53,8)	21 (52,5)	22 (55,0)
Stadium wg Ann Arbor, n (%)	I lub II	20 (25,0)	11 (27,5)	9 (22,5)
	III lub IV	60 (75,0)	29 (72,5)	31 (77,5)
Wynik IPI, n (%)	0-2	40 (50,0)	25 (62,5)	15 (37,5)
	3-5	40 (50,0)	15 (37,5)	25 (62,5)
Podwyższone stężenie LDH, n (%)	Tak	44 (55,0)	18 (45,0)	26 (65,0)
	Nie	36 (45,0)	22 (55,0)	14 (35,0)
Lnie leczenia ogólnoustrojowego w wywiadzie, n (%)	1	40 (50,0)	n/d	n/d
	2	34 (42,5)		
	3	5 (6,3)		
	4	1 (1,3)		
Pierwotna oporność na leczenie ^{##} , n (%)	Tak	15 (18,8)	6 (15,0)	9 (22,5)
	Nie	65 (81,3)	34 (85,0)	31 (77,5)
Oporność na ostatnią wcześniejszą terapię, n (%)	Tak	35 (43,8)	6 (15,0)	29 (72,5)
	Nie	45 (56,3)	34 (85,0)	11 (27,5)
Auto-HSTC w wywiadzie, n (%)	Tak	9 (11,3)	2 (5,0)	7 (17,5)
	Nie	71 (88,8)	38 (95,0)	33 (82,5)

L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)				
Komórki pierwotne wg badania immunohistochemicznego, n (%)	B centrum zarodkowego	38 (47,5)	16 (40,0)	22 (55,0)
	B z centrum poza zarodkowego	22 (27,5)	14 (35,0)	8 (20,0)
	Nieklasyfikowane/Brak danych	20 (25,0)	10 (25,0)	10 (25,0)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: tafasytamab + lenalidomid (Tafa-Len) przez maksymalnie 12 cykli (każdy cykl po 28 dni), a następnie monoterapia tafasytamabem (u chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci co najmniej stabilnej choroby) do czasu progresji choroby. Tafasytamab Tafa podawano dożylnie w dawce 12 mg/kg przez około 2 godz. W cyklach 1-3 Tafa podawano co tydzień w dniach 1., 8., 15. i 22., dodatkową dawkę nasycającą podawano w dniu 4. cyklu 1. Poczynając od cyklu 4., Tafa podawano co 14 dni, w dniach 1. i 15. każdego cyklu. Podawanie Tafa przerwano w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją o 2.-4. stopniu nasilenia lub innych zdarzeń niepożądanych określonych w protokole. Chorzy przerywali leczenie Tafa, jeśli wystąpiła u nich reakcja związana z wlewem o 4. stopniu nasilenia. Lenalidomid Chorzy samodzielnie przyjmowali doustnie kapsułki Len, rozpoczynając od dawki 25 mg/dobę w dniach 1.-21. każdego 28-dniowego cyklu. Stopniowego zmniejszania dawki (o 5 mg/dobę w każdym cyklu, raz na cykl, bez ponownej eskalacji) Len dokonywano w przypadkach wystąpienia toksyczności określonych w protokole badania. Leczenie wspomagające: premedykacja (jako profilaktyka reakcji związanych z infuzją dla Tafa) obejmowała leki przeciwgorączkowe, blokery receptorów histaminowych (H1 i H2), glikokortykoidy i meperydynę. Interwencja kontrolna: n/d.				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, estymowany odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie); • przeżycie całkowite (częstość występowania zgonu, czas przeżycia całkowitego, estymowany odsetek chorych z przeżyciem całkowitym); • przeżycie wolne od progresji choroby (częstość występowania progresji choroby lub zgonu, czas przeżycia wolnego od progresji choroby, estymowany odsetek chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby); • profil bezpieczeństwa; • wyniki w podgrupach w zależności od linii terapii (chorzy na 2. linii lub chorzy na ≥ 2. linii). Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • dane dla punktów końcowych ocenianych przez badacza; • dane dla farmakokinetycznych i farmakodynamicznych punktów końcowych; • dane dla populacji wyodrębnionej na potrzeby rejestracji w USA.				
KOMENTARZ				
* niskie i średnie ryzyko ** średnio wysokie i wysokie ryzyko *** zdefiniowana jako najdłuższa średnica zmiany $\geq 7,5$ cm (na podstawie centralnej oceny radiologicznej) ^ chorzy bez częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie ratunkowe lub chorzy poddani auto-HSCT przed włączeniem do badania ^^ wszyscy chorzy, którzy nie są oporni na chemioterapię i u których występują choroby współistniejące ^^^ obejmuje niezdolność do skutecznego pobrania komórek macierzystych # dane demograficzne przedstawiono dla populacji chorych ogółem oraz dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia, stanowiącej populację wnioskowaną ## chorzy z pierwotną chorobą oporną na leczenie wykazywali odpowiedź trwającą 3-6 miesięcy po terapii 1. linii				

15.6.2. Badanie RE-MIND2

RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)

METODYKA

Badanie retrospektywne, obserwacyjne, z dopasowaniem kohort

W publikacji *Nowakowski 2022* przedstawiono wyniki porównania Tafa-Len vs bendamustyna + rytuksymab (BR) oraz schematu rytuksymab + gemcytabina + oksaliplatyna (R-GemOx).

W publikacji *Nowakowski 2023* przedstawiono wyniki porównania Tafa-Len vs polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab (Pola-BR), rytuksymab + lenalidomid (R2) oraz terapię CAR-T.

Chorych w grupach dopasowywano z wykorzystaniem dopasowywania wyniku skłonności (PSM, ang. *propensity score matching*)

Identyfikator badania: NCT04697160;

Przydział chorych do grup: dane chorych zostały zebrane z dokumentacji medycznej w każdym ośrodku badawczym biorącym udział w badaniu i przeanalizowane w celu zidentyfikowania kwalifikujących się chorych.

Kwalifikujący się chorzy zostali następnie włączeni do bazy danych badania, a następnie przeprowadzono dopasowanie na poziomie chorego między populacją badania *L-MIND* a chorymi z rzeczywistej praktyki klinicznej, którzy otrzymali wstępnie określone leczenie będące przedmiotem zainteresowania.

W publikacji *Nowakowski 2022* kohorty zostały zrównoważone przy użyciu dziewięciu klinicznie istotnych wyników prognostycznych i parametrów laboratoryjnych jako cech wyjściowych (kowariantów):

- wiek (<70 lat vs. ≥70 lat);
- stadium wg Ann Arbor (I/II vs. III/IV);
- oporność na ostatnią linię leczenia (tak vs. nie);
- liczba linii leczenia w wywiadzie (1 vs. 2/3);
- pierwotna oporność w wywiadzie (tak vs. nie);
- auto-HSCT w wywiadzie (tak vs. nie);
- podwyższone stężenie LDH (>GGN vs. ≤GGN);
- neutropenia (bezwzględna liczba neutrofili <1,5x10⁹/l vs. ≥1,5x10⁹/l);
- niedokrwistość (hemoglobina <10 g/dl vs. ≥10 g/dl).

W publikacji *Nowakowski 2023* kohorty zostały zrównoważone przy użyciu sześciu klinicznie istotnych wyników prognostycznych jako cech wyjściowych:

Główne:

- wiek (<70 lat vs. ≥70 lat);
- oporność na ostatnią linię leczenia (tak vs. nie);
- liczba linii leczenia w wywiadzie (1 vs. 2/3);
- pierwotna oporność w wywiadzie (tak vs. nie);
- auto-HSCT w wywiadzie (tak vs. nie);
- stan sprawności ECOG (0-1 vs. ≥2);

Dodatkowe:

- stadium wg Ann Arbor (I/II vs. III/IV);
- podwyższone stężenie LDH (>GGN vs. ≤GGN);
- neutropenia (bezwzględna liczba neutrofili <1,5x10⁹/l vs. ≥1,5x10⁹/l);
- niedokrwistość (hemoglobina <10 g/dl vs. ≥10 g/dl).

Skala NOS: ;

Dobór próby: ****;

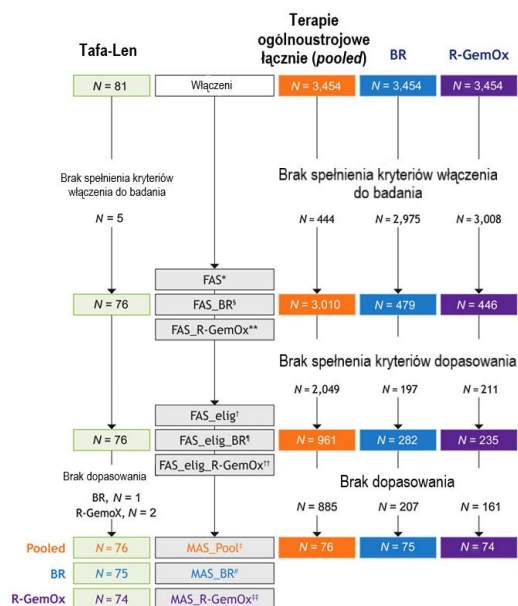
Porównywalność: **;

Punkt końcowy: ***;

Opis utraty chorych z badania:

Na poniższych schematach przedstawiono utratę chorych z badania:

Publikacja Nowakowski 2022



Źródło: Nowakowski 2022

* populacja FAS obejmowała chorych, którzy spełniali kryteria włączenia/wykluczenia badania RE-MIND2 oraz chorych z badania L-MIND, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Tafa-Len; wszyscy chorzy byli obserwowani przez co najmniej 6 mies.

† populacja FAS_elig obejmowała podzbiór chorych z populacji FAS, którzy kwalifikowali się do dopasowania

‡ populacja MAS_Pool obejmowała chorych dopasowanych w stosunku 1:1 z badania L-MIND i kohorty obserwacyjnej przy użyciu wyjściowych zmiennych towarzyszących

§ populacja FAS_BR obejmowała chorych, którzy spełnili kryteria włączenia/wykluczenia do badania RE-MIND2 i otrzymali BR, oraz chorych z badania L-MIND, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Tafa-Len; wszyscy chorzy byli obserwowani przez co najmniej 6 mies.

¶ populacja FAS_elig_BR obejmowała podzbiór chorych z populacji FAS_BR, którzy kwalifikowali się do dopasowania

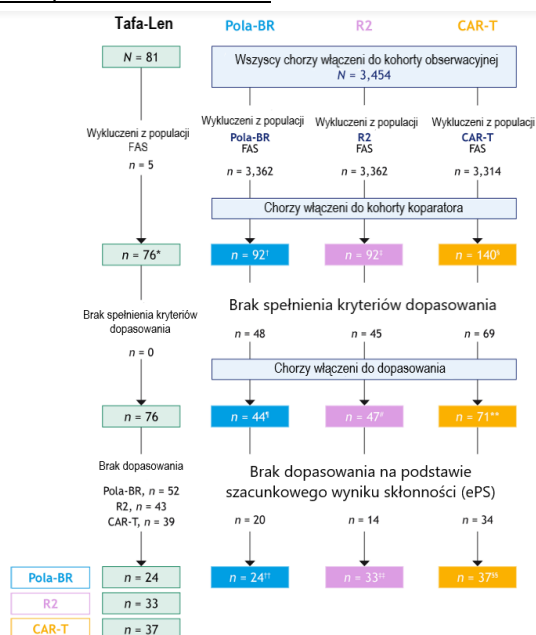
populacja MAS_BR obejmowała chorych dopasowanych w stosunku 1:1 z badania L-MIND i tych, którzy otrzymali BR

** populacja FAS_R-GemOx obejmował chorych, którzy spełnili kryteria włączenia/wykluczenia do badania RE-MIND2 i otrzymali R-GemOx, oraz chorych z badania L-MIND, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Tafa-Len; wszyscy chorzy byli obserwowani przez co najmniej 6 mies.

†† populacja FAS_elig_R-GemOx obejmowała podzbiór chorych z populacji FAS_R-GemOx, którzy kwalifikowali się do dopasowania

‡‡ populacja MAS_R-GemOx obejmowała chorych dopasowanych w stosunku 1:1 z badania L-MIND i tych, którzy otrzymali R-GemOx

Publikacja Nowakowski 2023



Źródło: Nowakowski 2023

* włączono chorych, którzy spełnili kryteria włączenia/wykluczenia do badania RE-MIND2 i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Tafa-Len; wszyscy chorzy byli obserwowani przez co najmniej 6 mies.

RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)

- † chorzy, którzy spełnili kryteria włączenia/wykluczenia do badania RE-MIND2 i otrzymali Pola-BR; wszyscy chorzy byli obserwowani przez co najmniej 6 mies.
- * chorzy, którzy spełniali kryteria włączenia/wykluczenia do badania RE-MIND2 i otrzymali R2; wszyscy chorzy byli obserwowani przez co najmniej 6 mies.
- § chorzy, którzy spełnili kryteria włączenia/wykluczenia do badania RE-MIND2 i otrzymali CAR-T; wszyscy chorzy byli obserwowani przez co najmniej 6 mies.
- ¶ uwzględniono podzbiór włączonych chorych, którzy otrzymali Pola-BR i kwalifikowali się do dopasowania
- # uwzględniono podzbiór włączonych chorych, którzy otrzymali R2 i kwalifikowali się do dopasowania
- ** uwzględniono podzbiór włączonych chorych, którzy otrzymali CAR-T i kwalifikowali się do dopasowania
- †† włączono chorych, którzy otrzymali Pola-BR i zostali dopasowani w stosunku 1:1 do chorych z badania L-MIND na podstawie ePS
- ‡‡ włączono chorych, którzy otrzymali R2 i zostali dopasowani w stosunku 1:1 do chorych z badania L-MIND na podstawie ePS
- §§ włączono chorych, którzy otrzymali CAR-T i zostali dopasowani w stosunku 1:1 do chorych z badania L-MIND na podstawie ePS

Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do określenia.

W klasyfikacji doniesień naukowych nie uwzględniono retrospektywnego badania obserwacyjnego. W badaniu RE-MIND2 porównano wyniki na poziomie chorego z badania L-MIND w porównaniu z kohortami obserwacyjnymi dopasowanymi do danych na poziomie chorych leczonych ogólnoustrojowymi terapiami dla R/R DLBCL wymienionymi na liście NCCN/ESMO.

Sponsor: MorphoSys AG;

Liczba ośrodków: 200 (szpitale akademickie, szpitale publiczne i prywatne praktyki z 12 krajów w Europie, Ameryce Północnej i regionie Azji i Pacyfiku);

Okres obserwacji: minimum 6 mies.;

Okno analizy dla kohorty Tafa-Len⁵³: maksymalny czas obserwacji: 43,53 mies.;

Okno analizy dla kohort obserwacyjnych⁵⁴: 1 338 dni (ok. 44 mies.);

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: punkty końcowe OS (pierwszorzędowy punkt końcowy), PFS, EFS, DOR i czas do następnego leczenia analizowano przy użyciu standardowej metody Kaplana-Meiera. Wartości p obliczono przy użyciu testu log-rank. Wskaźniki ORR i CRR porównano między dopasowanymi kohortami przy użyciu dokładnych testów Fishera z podanymi wartościami p.

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 4.1.2.

POPULACJA

Kryteria włączenia (oparte na populacji chorych włączonych do badania L-MIND):

- wiek ≥ 18 lat;
- rozpoznanie nawrotowego/ opornego na leczenie DLBCL potwierdzonego histologicznie;
- leczenie co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego (w tym co najmniej jedną terapię zawierającą anty-CD20);

Kryteria wykluczenia:

- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przy początkowym rozpoznaniu DLBCL;
- przeszczepienie allogeniczne w wywiadzie;
- w wywiadzie terapia ukierunkowana na CD19 lub leczenie immunomodulujące (np. talidomid, lenalidomid) jako leczenie 1. linii;
- w wywiadzie nowotwory złośliwe inne niż DLBCL (chyba że chory był wolny od choroby przez co najmniej 5 lat przed włączeniem do badania);
- wcześniejsze leczenie tafasytamabem w dowolnej linii leczenia;
- pozytywny wynik testu na obecność HIV (tylko ośrodki na Tajwanie).

Dane demograficzne⁵⁵

Parametr

Publikacja Nowakowski 2022

⁵³ zdefiniowane jako odstęp między datą włączenia do badania a datą odcięcia danych 30.11.2019 r.

⁵⁴ zdefiniowane jako odstęp między datą włączenia do badania dla danej linii terapeutycznej plus 44 mies.

⁵⁵ Poniżej przedstawiono dane demograficzne dla analizowanej interwencji oraz komparatorów, dane demograficzne dla wszystkich analizowanych porównań przedstawiono w publikacjach Nowakowski 2022 i Nowakowski 2023

<i>RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)</i>			
		Tafa-Len	R-GemOx
Liczba chorych		74	74
Wiek*, n (%) [lata]	<70 lat	31 (41,9)	26 (35,1)
	≥70 lat	43 (58,1)	48 (64,9)
Wiek w dniu włączenia do badania, średnia (SD) [lata]		69,5 (9,59)	71,0 (9,64)
Mężczyźni, n (%)		39 (52,7)	36 (48,6)
Rasa, n (%)	Biała	68 (91,9)	49 (66,2)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0,0)	10 (13,5)
	Indianie amerykańscy	0 (0,0)	1 (1,4)
	Azjaci	0 (0,0)	2 (2,7)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	1 (1,4)
	Nieznana	0 (0,0)	3 (4,1)
	Inna	1 (1,4)	8 (10,8)
	Brak danych	5 (6,8)	0 (0,0)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	28 (37,8)	15 (20,3)
	1	40 (54,1)	22 (29,7)
	2	6 (8,1)	22 (29,7)
	3	0 (0,0)	5 (6,8)
	4	0 (0,0)	1 (1,4)
Stadium wg Ann Arbor*, n (%)	I+II	18 (24,3)	15 (20,3)
	III+IV	56 (75,7)	59 (79,7)
Oporność na ostatnią wcześniejszą terapię*, n (%)	Tak	33 (44,6)	29 (39,2)
	Nie	41 (55,4)	45 (60,8)
Choroba pierwotnie postępująca, n (%)	Tak	2 (2,7)	6 (8,1)
	Nie	72 (97,3)	68 (91,9)
Linie leczenia ogólnoustrojowego w wywiadzie*, n (%)	1	39 (52,7)	41 (55,4)
	2/3	35 (47,3)	33 (44,6)
Pierwotna oporność na leczenie w wywiadzie*, n (%)	Tak	14 (18,9)	14 (18,9)
	Nie	60 (81,1)	60 (81,1)
Ato-HSTC w wywiadzie*, n (%)	Tak	8 (10,8)	8 (10,8)
	Nie	66 (89,2)	66 (89,2)
>GGN		41 (55,4)	48 (64,9)

RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)					
Podwyższone stężenie LDH*, n (%)	<GGN	33 (44,6)		26 (35,1)	
Neutropenia (punkt odcięcia <1,5x10 ⁹ /l)*, n (%)	<1,5x10 ⁹ /l	2 (2,7)		5 (6,8)	
	≤1,5x10 ⁹ /l	72 (97,3)		69 (93,2)	
Niedokrwistość (punkt odcięcia stężenia hemoglobiny <10 g/dl)*, n (%)	<10 g/dl	6 (8,1)		5 (6,8)	
	>10 g/d	68 (91,9)		69 (93,2)	
Wczesny nawrót choroby, n (%)	Tak	12 (16,2)		8 (10,8)	
	Nie	62 (83,8)		66 (89,2)	
Chorzy z wykonaną oceną najlepszej odpowiedzi guza**, n (%)		68 (91,9)		72 (97,3)	
Metody obrazowania stosowane w ocenie najlepszej odpowiedzi guza, n (%)	Brak oceny radiologicznej	0 (0,0)/N=68		0 (0,0)/N=72	
	PET-TK	14 (20,6)/N=68		39 (54,2)/N=72	
	PET-MRI	0 (0,0)/N=68		0 (0,0)/N=72	
	PET	0 (0,0)/N=68		1 (1,4)/N=72	
	MRI	2 (2,9)/N=68		1 (1,4)/N=72	
	TK	52 (76,5)/N=68		28 (38,9)/N=72	
	Nieznane	0 (0,0)/N=68		0 (0,0)/N=72	
	Inne	0 (0,0)/N=68		3 (4,2)/N=72	
Parametr		Publikacja Nowakowski 2023			
		Tafa-Len	Pola-BR	Tafa-Len	CAR-T
Liczba chorych		24	24	37	37
Wiek*, n (%) [lata]	<70 lat	6 (25,0)	6 (25,0)	23 (62,2)	25 (67,6)
	≥70 lat	18 (75,0)	18 (75,0)	14 (37,8)	12 (32,4)
Wiek w dniu włączenia do badania, średnia (SD) [lata]		72,3 (8.19)	73,7 (13,66)	65,8 (10,79)	63,7 (11,45)
Mężczyźni, n (%)		14 (58,3)	14 (58,3)	19 (51,4)	20 (54,1)
Rasa, n (%)	Biała	23 (95,8)	19 (79,2)	34 (91,9)	19 (51,4)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	6 (16,2)
	Indianie amerykańscy	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Azjaci	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,4)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nieznana	0 (0,0)	2 (8,3)	0 (0,0)	3 (8,1)
	Inna	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	7 (18,9)

RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)					
	Brak danych	1 (4,2)	0 (0,0)	3 (8,1)	0 (0,0)
Stan sprawności ECOG*, n (%)	0-1	22 (91,7)	22 (91,7)	34 (91,9)	34 (91,9)
	≥2	2 (8,3)	2 (8,3)	3 (8,1)	3 (8,1)
Stadium wg Ann Arbor, n (%)	I+II	3 (12,5)	4 (16,7)	6 (16,2)	8 (21,6)
	III+IV	21 (87,5)	14 (58,3)	31 (83,8)	18 (48,6)
	Brak danych	0 (0,0)	6 (25,0)	0 (0,0)	11 (29,7)
Wynik IPI, n (%)	0-2	11 (45,8)	5 (20,8)	18 (48,6)	17 (45,9)
	3-5	13 (54,2)	14 (58,3)	19 (51,4)	13 (35,1)
	Brak danych	0 (0,0)	5 (20,8)	0 (0,0)	7 (18,9)
Oporność na ostatnią terapię w wywiadzie*, n (%)	Tak	17 (70,8)	17 (70,8)	23 (62,2)	23 (62,2)
	Nie	7 (29,2)	7 (29,2)	14 (37,8)	14 (37,8)
Choroba pierwotnie postępująca, n (%)	Tak	1 (4,2)	3 (12,5)	2 (5,4)	6 (16,2)
	Nie	23 (95,8)	21 (87,5)	35 (94,6)	31 (83,8)
Linie leczenia ogólnoustrojowego w wywiadzie*, n (%)	1	8 (33,3)	8 (33,3)	30 (81,1)	30 (81,1)
	2/3	16 (66,7)	16 (66,7)	10 (27,0)	13 (35,1)
Pierwotna oporność na leczenie w wywiadzie*, n (%)	Tak	8 (33,3)	8 (33,3)	10 (27,0)	13 (35,1)
	Nie	16 (66,7)	16 (66,7)	27 (73,0)	24 (64,9)
Wcześniejsze auto-HSTC*, n (%)	Tak	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (21,6)	11 (29,7)
	Nie	24 (100,0)	24 (100,0)	29 (78,4)	26 (70,3)
Podwyższone stężenie LDH (>GGN), n (%)	Tak	14 (58,3)	18 (75,0)	19 (51,4)	21 (56,8)
	Nie	10 (41,7)	4 (16,7)	18 (48,6)	15 (40,5)
	Brak danych	0 (0,0)	2 (8,3)	0 (0,0)	1 (2,7)
Neutropenia (punkt odcięcia <1,5x10 ⁹ /l), n (%)	Tak	0 (0,0)	3 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,7)
	Nie	24 (100)	17 (70,8)	37 (100)	36 (97,3)
	Brak danych	0 (0,0)	4 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niedokrwistość (punkt odcięcia stężenia hemoglobiny <10 g/dl), n (%)	Tak	1 (4,2)	6 (25,0)	5 (13,5)	8 (21,6)
	Nie	23 (95,8)	17 (70,8)	32 (86,5)	29 (78,4)
	Brak danych	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wczesny nawrót choroby, n (%)	Tak	7 (29,2)	5 (20,8)	8 (21,6)	7 (18,9)
	Nie	17 (70,8)	19 (79,2)	29 (78,4)	30 (81,1)
INTERWENCJA					
Interwencja badana: Tafa-Len; Leczenie wspomagające: b/d; Interwencja kontrolna: R-GemOx, Pola-BR, CAR-T. W badaniu oceniano również leczenie BR i R2, które nie stanowią komparatorów dla interwencji badanej w niniejszej analizie.					
PUNKTY KOŃCOWE					

RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023)

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie (ORR, CRR, DOR);
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane dla analizy wrażliwości.

KOMENTARZ

*cechy demograficzne wykorzystane do zrównoważenia kohort

**wartości procentowe obliczono na podstawie liczby chorych w każdej kohorcie z najlepszą odpowiedzią na leczenie

15.6.3. Badanie EPCORE NHL-1

Badanie EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024, Phillips 2024)

METODYKA

Badanie otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, fazy I/ II

Badanie obejmowało część dotyczącą zwiększania dawki (eskalacji) i część podtrzymania dawki (ekspansji).

Identyfikator badania: NCT03625037;

Przydział chorych do grupy:

Rekrutacja odbywała się w dwóch etapach. W pierwszym etapie do badania włączono 28 chorych z DLBCL. Analizę pośrednią przeprowadzono, gdy u ok. 25 chorych z DLBCL obserwacja trwała 12 tyg. Kryteria zatrzymania badania (ang. *fulfillity stopping criteria*) nie zostały spełnione, w związku z czym do 2 etapu włączono dodatkowych 100 chorych z DLBCL oraz do 30 dodatkowych chorych z innymi rodzajami agresywnych chłoniaków nieziarniczych (NHL);

Opis utraty chorych z badania:

Publikacja Thieblemont 2023, Phillips 2024 (DCO: 31.01.2022 r.):

Spośród 157 chorych włączonych do fazy II badania 106 (67,5%) chorych przerwało leczenie, w tym:

- 83 (52,9%) chorych z powodu progresji choroby;
- 11 (7,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- 7 (4,5%) chorych z powodu decyzji o poddaniu się przeszczepieniu allogenicznemu;
- 4 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- 1 (0,6%) chory w związku z osiągnięciem częściowej odpowiedzi na leczenie i poddaniem się terapii CAR-T.

Publikacja Thieblemont 2024 (DCO: 21.04.2023 r.):

Spośród 157 chorych, 130 (82,8%) chorych przerwało leczenie, w tym:

- 89 (56,7%) chorych z powodu progresji choroby;
- 23 (14,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- 7 (4,5%) chorych z powodu decyzji o poddaniu się przeszczepieniu allogenicznemu;
- po 5 (3,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz innych powodów;
- 1 (0,6%) chory z powodu decyzji badacza o braku dalszej korzyści klinicznej z terapii chorego.

Skala NICE: 8/8;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na pełnej analizowanej populacji (FAS, ang. *full analysis set*), którą zdefiniowano jako wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Genmab A/S i AbbVie;

Liczba ośrodków: faza II: 54 ośrodki;

Okres obserwacji:

Badanie EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024, Phillips 2024)

dla DCO: 31.01.2022

- populacja LBCL: 10,7 mies.;

Dla DCO: 21.04.2023

- populacja LBCL/DLBCL: mediana (95% CI): 25,1 mies. (24,0; 26,0);

Analiza statystyczna: Dokładne 95% przedziały ufności (CI) dla ORR i CRR zostały podane przy użyciu metody Cloppera i Pearsona. Zmienne dotyczące czasu do zdarzenia analizowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Tam gdzie to zaznaczono 95% CI uzyskano przy użyciu metody Brookmeyera i Crowleya z transformacją logarytmiczną.

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- nawracający lub oporny⁵⁶ na leczenie CD20+ dojrzały B-NHL zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 lub klasyfikacją WHO 2008;
- chłoniak rozlany z dużych komórek B⁵⁷ DLBCL (*de novo* lub transformowany ze wszystkich podtypów indolentnych, w tym transformacja Richtera);
- inny chłoniak niezmierny z komórek B o większej złośliwości, w co najmniej stadium II: HGBCL, PMBCL, FL3B;
- w wywiadzie leczenie ≥ 2 . liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym ≥ 1 terapią zawierającą mAb anti-CD20;
- w wywiadzie niepowodzenie lub brak kwalifikacji do auto-HSCT z powodu wieku, stanu wg ECOG, chorób współistniejących i/lub niewystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie;
- chłoniaki wykazujące obecność FDG: choroba mierzalna (w TK lub MRI) z zajęciem ≥ 2 wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów z długą osią $>1,5$ cm i osi krótkiej $>1,0$ cm (lub jedna wyraźnie odgraniczona zmiana/węzeł o osi długiej $>2,0$ cm i osi krótkiej $\geq 1,0$ cm) oraz PET FDG, która wykazała dodatnie zmiany zgodne z anatomicznymi lokalizacjami guza zdefiniowanymi w TK/MRI;
- chłoniaki niezawierające FDG: choroba mierzalna w TK lub MRI i zajęcie ≥ 2 wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów o osi długiej $>1,5$ cm i osi krótkiej $>1,0$ cm lub jednej wyraźnie odgraniczonej zmiany/węzła o osi długiej $>2,0$ cm i osi krótkiej $\geq 1,0$ cm.
- ECOG=0-2;
- liczba limfocytów $<5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l^{58}$; bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
- ≥ 4 tyg. lub 5 okresów półtrwania od ostatniej dawki badanego lub niebadanego leku przeciwnowotworowego do pierwszej dawki EPCO, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy (z wyjątkiem dowolnego anti-CD20 lub inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona);
- ≥ 5 okresów półtrwania od ostatniej dawki badanych leków, z wyjątkiem wcześniejszej terapii komórkami CAR-T (od której musi upłynąć ≥ 30 dni przed pierwszym podaniem EPCO);
- ustąpienie toksyczności występującej w wyniku przyjęcia poprzedniej terapii wg opinii badacza;
- w przypadku leczenia GKS podczas badań przesiewowych, musi to być maksymalna dzienna dawka prednizonu 10 mg (lub równoważna) i łącznie ≤ 140 mg w czasie ostatnich 14 dni przed pierwszą dawką EPCO
- kobiety uczestniczące w badaniu muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji, mężczyźni muszą używać prezerwatyw w czasie badania i przez 12 miesięcy po ostatniej dawce EPCO. Zarówno kobiety, jak i mężczyźni nie mogą oddawać komórek rozrodczych w tym okresie.

Kryteria wykluczenia:

⁵⁶ nawracająca choroba została zdefiniowana jako choroba, która nawróciła ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, natomiast choroba oporna na leczenie to choroba, która uległa progresji w trakcie leczenia lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia leczenia

⁵⁷ chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B typu "double-hit" lub "triple-hit" (technicznie sklasyfikowany w WHO 2016 jako chłoniak z dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości, z translokacją MYC, BCL2 i/lub BCL6); inne chłoniaki typu "double-/triple-hit" nie kwalifikują się

⁵⁸ w przypadku zajęcia szpiku kostnego lub powiększenia śledziony $\geq 50 \times 10^9/l$

Badanie EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024, Phillips 2024)

- rozpoznanie pierwotnego chłoniaka OUN (lub rozpoznane zajęcie OUN potwierdzone obowiązkowym MRI/TK i, jeśli jest to klinicznie wskazane, punkcją lędźwiową) lub nowotwór złośliwy w wywiadzie lub obecny nowotwór złośliwy inny niż dla kryteriów włączenia;
- leczenie za pomocą terapii CAR-T w czasie 30 dni lub ASCT w czasie 100 dni przed podaniem pierwszej dawki EPCO;
- klinicznie istotna choroba serca⁵⁹;
- trwające aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, mykobakteryjne, pasożytnicze lub inne wymagające leczenia ogólnoustrojowego (z wyłączeniem leczenia profilaktycznego) w momencie rejestracji lub w czasie 2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki EPCO, w tym zakażenie COVID-19 (przebyte zakażenie COVID-19 może być czynnikiem ryzyka; jednakże, jeśli ustąpiło, a chory został zaszczepiony, rejestracja była dozwolona);
- choroby lub leczenie powodujące immunosupresję⁶⁰ lub napady padaczkowe wymagające leczenia;
- allo-HSCT lub przeszczepienie narządu mięszczowego w wywiadzie;
- AST lub ALT $>3 \times$ GGN, bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN (chyba że wzrost bilirubiny jest spowodowany zespołem Gilberta lub pochodzenia niewątrobowego), CrCl <45 ml/min.
- zaburzenia napadowe wymagające leczenia (np. sterydami, lekami przeciwpadaczkowymi);
- terapia badanym specyficznym przeciwciałem ukierunkowanym na CD3 i CD20 w wywiadzie;
- kwalifikujący się do leczenia intensywną terapią ratunkową, a następnie wysokodawkową chemioterapią z ratunkowym przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- aktywne zakażenie HBV (DNA PCR-dodatnie) lub HCV (RNA PCR-dodatnie)⁶¹;
- zakażenie wirusem HIV;
- ekspozycja na żywą lub żywą atenuowaną szczepionkę w czasie 4 tygodni przed podpisaniem formularza świadomej zgody;
- ciąża lub karmienie piersią;
- przeciwwskazania do stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego.

Dane demograficzne

Parametr	Publikacja <i>Thieblemont 2023, Phillips 2024</i> (DCO: 31.01.2022 r.) Publikacja <i>Thieblemont 2024</i> (DCO: 21.04.2023 r.) ⁶² EPCO (faza II) ⁶³	
	DLBCL	Ogółem
Liczba chorych	139	157
Mężczyźni, n (%)	85 (61,2)	94 (59,9)
Wiek, mediana (IQR) [lata]	66 (22; 83)	64 (20; 83)

⁵⁹ w tym: wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub krwotoku śródczaszkowego w czasie 6 miesięcy od podpisania formularza świadomej zgody, a także zastoinowej niewydolności serca (stopień 3-4 według klasyfikacji NYHA)

⁶⁰ dozwolone było stosowanie prednizolonu w niskiej dawce (≤ 10 mg/dobę) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub podobnych schorzeń

⁶¹ chorzy z dowodami na wcześniejsze zakażenie HBV, ale z ujemnym wynikiem PCR, mogą wziąć udział w badaniu, ale powinni otrzymać profilaktyczną terapię przeciwwirusową. Chorzy poddani leczeniu zakażenia HCV, które miało na celu eradykację wirusa, mogą wziąć udział w badaniu, jeśli poziom RNA wirusa zapalenia wątroby typu C jest niewykrywalny

⁶² w tabeli przedstawiono dane dla pierwotnej analizy (DCO: 31.01.2022) z publikacji *Thieblemont 2023* oraz *Phillips 2024* (populacja chorych ogółem). W przypadku braku danych dla DCO: 31.01.2022, analizę uzupełniono dodatkowo o dane dla DCO: 21.04.2023 z publikacji *Thieblemont 2024* (populacja chorych z DLBCL)

⁶³ Nie przedstawiono danych dla fazy I badania, ze względu na brak danych spełniających kryteria niniejszej analizy

Badanie EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024, Phillips 2024)			
Wiek, n (%)	<65 lat	66 (47,5)	80 (51,0)
	≥65 lat	73 (52,5)	77 (49,0)
	≥75 lat	29 (20,9)	29 (18,5)
Czas od pierwszego rozpoznania DLBCL, mediana (zakres) [lata]		1,6 (0,0; 28,4)	1,6 (0,0; 28,4)
Rasa, n (%)	Biała	68 (48,9)	78 (49,7)
	Azjatycka	27 (19,4)	30 (19,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inna	5 (3,6)	6 (3,8)
	b/d	39 (28,1)	43 (27,4)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0	67 (48,2)	74 (47,1)
	1	67 (48,2)	78 (49,7)
	2	5 (3,6)	5 (3,2)
Stadium Ann Arbor podczas badania przesiewowego, n (%)	I-II	35 (25,2)	39 (24,8)
	III	19 (13,7)	22 (14,0)
	IV	85 (61,2)	96 (61,1)
IPI podczas włączenia do badania, n (%)	0-2	55 (39,6)	55 (35,0)
	≥3	83 (59,7)	83 (52,9)
	Nieznany	1 (0,7)	1 (0,6)
	Nie dotyczy	0 (0,0)	18 (11,5)
Liczba linii terapii w wywiadzie, mediana (min; max)		3 (2; 11)	3 (2; 11)
Liczba linii terapii w wywiadzie, n (%)	1	0 (0,0)	0 (0,0)
	2	42 (30,2)	47 (29,9)
	3	45 (32,4)	48 (30,6)
	≥4	52 (37,4)	62 (39,5)
Terapia systemowa w wywiadzie, n (%)	Przeciwciała monoklonalne anti-CD20	139 (100,0)	157 (100,0)
	ASCT	26 (18,7)	31 (19,7)
	Terapia CAR-T	53 (38,1)	61 (38,9)
Czas od zakończenia ostatniej linii leczenia przeciwciałem do podania pierwszej dawki EPCO, mediana (zakres) [miesiące]		2,4 (0; 153,0)	2,4 (0,0; 153,0)
Choroba pierwotnie oporna na leczenie, n (%)*		81 (58,3)	95 (60,5)
Oporność na ≥2 kolejne linie wcześniejszej terapii przeciwciałem, n (%)*		103 (74,1)	118 (75,2)

Badanie EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024, Phillips 2024)			
Ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa ostatniej linii, n (%)	Oporność	114 (82,0)	130 (82,8)
	Nawrót	b/d	27 (17,2)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: poniżej przedstawiono dawkowanie EPCO w ramach fazy II badania:			
Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka EPCO
Co tydzień	Cykl 1	1.	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)
		8.	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15.	48 mg (pierwsza pełna dawka)
		22.	48 mg
Co tydzień	Cykle 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Co 2 tyg.	Cykle 4-9	1, 15	48 mg
Co 4 tyg.	Cykle ≥10	1	48 mg
EPCO podawano do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, progresji choroby lub wycofania zgody na udział w badaniu.			
Podczas fazy II hospitalizacja była wymagana tylko przez minimum 24 godziny po pierwszej pełnej dawce EPCO w cyklu 1.			
Leczenie wspomagające: Nie stosowano początkowego leczenia obniżającego poziom limfocytów B. Podczas cyklu 1 profilaktyka zespołu uwalniania cytokin (CRS) obejmowała prednizolon w dawce 100 mg p.o. (lub odpowiednik i.v.) podawany 30-120 minut przed każdą dawką EPCO (raz na dobę w dniach 1-4 dla dawki początkowej, raz na dobę w dniach 8-11 dla dawki pośredniej, raz na dobę w dniach 15-18 dla pierwszej pełnej dawki i raz na dobę w dniach 22-25 dla drugiej pełnej dawki). Dodatkowo podawano difenhydraminę w dawce 50 mg p.o. lub i.v. (lub jej odpowiednik) oraz acetaminofen w dawce 650-1000 mg p.o. raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1. Jeśli CRS ≥ 2. stopnia wystąpił po czwartym podaniu EPCO w cyklu 1, kortykosteroidy podawano razem z EPCO przez 4 dni lub do ustąpienia CRS.			
Interwencja kontrolna: n/d.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Odstąpiono od ekstrakcji wyników ze względu na znaczną heterogeniczność pomiędzy badaniem EPCORE NHL-1 a badaniem L-MIND, którą szczegółowo omówiono w rozdziale 3.7.5.1.			
KOMENTARZ			
* progresja choroby lub stabilna choroba jako najlepsza odpowiedź na leczenie lub progresja choroby w czasie 6 mies. od zakończenia leczenia			

15.6.4. Badania pierwotne włączone do analiz MAIC

15.6.4.1. Metodyka

Tabela 63.

Podsumowanie metodyki badań włączonych do analiz MAIC

Badanie (publikacja)	Terapia	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
<i>L-MIND (Duell 2021, Duell 2024)</i>	Tafa-Len w 28-dniowych cyklach (Tafa 12 mg/kg i.v. w dniu 1., 8. 15. i 22. w cyklach 1-3 z dawką nasycającą w D4C1 oraz w dniach 1. i 15. od cyklu 4.; <u>Len</u> 25mg p.o. w dniach 1-21. każdego cyklu	IID	Badanie wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte, fazy II Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)	<i>Duell 2021:</i> Mediana 35 mies.⁶⁴ DCO 30.10.2020 <i>Duell 2024:</i> Mediana (95% CI): 44,0 (29,9; 57,0) DCO 14.11.2022	35 ośrodków w 10 krajach (Belgia, Czechy, Francja, Hiszpania, Niemcy, Polska, USA, Węgry, Wielka Brytania Włochy)	MorphoSys
<i>GO29365 (Sehn 2019, ab konf Sehn 2018)</i>	Pola-BR w 21-dniowych cyklach (<u>bendamustyna</u> 90 mg/m² i.v. w dniach 2. i 3. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 2. kolejnych cykli;	IIA ⁶⁵	Badanie wieloośrodkowe, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (dla grupy Pola-BR i BR)	Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	Mediana 30 mies.	46 ośrodków w 12 krajach (Azja, Australia, Europa i Ameryka Północna)	Genentech, Inc. oraz F. Hoffmann–La Roche Ltd

⁶⁴ Okres obserwacji został przedstawiony dla kohorty ogólnej. Mediana obserwacji dla PFS wynosi 33,9 miesiąca, natomiast dla OS 42,7 miesiąca

⁶⁵ Dla grupy Pola-BR i BR

Badanie (publikacja)	Terapia	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
	<u>rytuksymab</u> 375 mg/m² i.v. w dniu 1. każdego cyklu LUB <u>obinutuzumab</u> 1 000 mg i.v. w dniach 1., 8. i 15. cyklu 1. oraz w dniu 1. kolejnych cykli; <u>Pola</u> 1,8 mg/kg i.v. w dniu 2. cyklu 1. i w dniu 1. kolejnych cykli						
<i>Mounier 2013</i>	R-GemOx w 15-dniowych cyklach (<u>rytuksymab</u> 375 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu; <u>gemcytabina</u> 1 000 mg/m² w dniu 2. każdego cyklu; <u>oksaliplatyna</u> 100 mg/m² w dniu 2. każdego cyklu)	IID	Badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Mediana 65 mies.	10 ośrodków we Francji	Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte, Sanofi, Lilly, oraz F Hoffmann La Roche

Badanie (publikacja)	Terapia	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
<i>Dickinson 2022</i>	GLOF w 21-dniowych cyklach (<u>GLOF</u> w 1. cyklu 2,5 mg i.v. w dniu 8. oraz 10 mg i.v. w dniu 15., a następnie od 2.-12. cyklu 30 mg i.v. w dn. 1.;	IID	Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte, fazy II Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 7/8	Dla kohorty <u>głównej</u> : mediana (zakres) 12,6 (0,1; 22,1) mies.; Dla kohorty <u>kluczowej</u> **:	41 ośrodków (w Europie, Ameryce Północnej, Azji i Australii, w tym 3 w Polsce)	Hoffman-La Roche

Badanie (publikacja)	Terapia	Klasyfikacja AOTMiT	Typ badania	Ocena	OBS	Liczba ośrodków	Finansowanie
	obinutuzumab jedna dawka 1 000 mg i.v. na 7 dni przed pierwszą dawką GLOF)				mediana 9,0 miesięcy (zakres:0,1-16,0)		

**podgrupa populacji ocenionej w ramach analizy głównej, z której wykluczono 7 chorych z wcześniejszej części badania oraz 40 chorych, którzy otrzymywali premedykację deksametazonem. W analizie MAIC uwzględniono chorych z kohorty głównej.

Tabela 64.

Podsumowanie przypisania oraz utraty chorych z grup w badaniach włączonych do MAIC

Badanie (publikacja)	Liczba chorych w badaniu	Przypisanie chorych do grupy	Utrata chorych z badania
<i>L-MIND (Duell 2021, Duell 2024)</i>	N=81	Wszyscy chorzy włączeni do badania zostali przypisani do grupy otrzymującej Tafa-Len, przy czym 1 chory otrzymał tylko 1 dawkę Tafa, natomiast pozostali chorzy otrzymali ≥1 dawkę Tafa-Len.	Spośród 80 chorych włączonych do analizy pierwotnej oraz leczonych Tafa-Len utracono łącznie 51 chorych. Szczegółowe informacje dotyczące utraty chorych z badania L-MIND przedstawiono w rozdziale 15.6.1
<i>GO29365 (Sehn 2019, ab konf Sehn 2018)</i>	N=80	Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy, w których po 40 chorych zostało przydzielonych do przyjmowania BR lub Pola-BR, przy czym po 1 chorym w każdej z grup nie przyjęło ani 1 dawki leku badanego.	Spośród 78 chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku badanego 36 chorych w grupie BR oraz 29 chorych w grupie Pola-BR utracono w trakcie trwania badania (w grupie BR 28 chorych z powodu zgonu, 5 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 chorych z powodu progresji choroby, 1 chorego z powodu decyzji lekarza oraz w grupie Pola-BR 23 chorych z powodu zgonu, 5 chorych z powodu wycofania

Badanie (publikacja)	Liczba chorych w badaniu	Przypisanie chorych do grupy	Utrata chorych z badania
			zgody na udział w badaniu oraz 1 chorego z innych powodów)
<i>Mounier 2013</i>	N=49	Wszyscy chorzy włączeni do badania zostali przypisani do grupy otrzymującej R-GemOx, przy czym 1 włączony chory nie otrzymał ani jednej dawki leku badanego.	Spośród 48 chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku badanego 24 chorych zostało utraconych w trakcie trwania badania (19 chorych z powodu niepowodzenia leczenia, 2 chorych z powodu zgonu, 2 chorych z powodu toksyczności terapii oraz 1 chorego z powodu dobrowolnego wycofania z badania)
<i>Dickinson 2022</i>	N=154^	Spośród wszystkich chorych 40 z nich zostało włączonych do otrzymania deksametazonu przed	Spośród wszystkich chorych otrzymujących aktywne leczenie GLOF, z badania utracono 14 chorych z grupy przyjmujących deksametazon przed GLOF oraz 73 chorych z grupy przyjmującej kortykosteroidy przed

Badanie (publikacja)	Liczba chorych w badaniu	Przypisanie chorych do grupy	Utrata chorych z badania
		podaniem GLOF, natomiast 114 chorych otrzymało kortykosteroidy przed leczeniem GLOF.	GLOF (przy czym, przerwanie leczenia raportowano u 25 chorych w grupie stosującej premedykację deksametazonem – 13 chorych z powodu progresji choroby, 2 chorych z powodu zgonu, 4 chorych z powodu AE, 3 chorych z powodu decyzji lekarza oraz 3 chorych z innych powodów oraz u 83 chorych w grupie stosującej premedykację kortykosteroidami (50 chorych z powodu progresji choroby, 8 chorych z powodu zgonu, 7 chorych z powodu AE, 6 chorych z powodu decyzji lekarza, 5 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 chorych z innych powodów oraz 1 chorego z powodu odstępstwa od protokołu)

^ado badania włączono 155 chorych, jednak jeden chory nie otrzymał żadnej dawki badanej interwencji

15.6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Tabela 65.

Podsumowanie kryteriów włączenia/wyłączenia badań włączonych do analiz MAIC

Badanie (publikacja)	Terapia	Wiek [r.ż.]	Rozpoznanie	Wcześniejsze linie leczenia systemowego	Chemioterapia w wywiadzie	ECOG	Przeszczepienie komórek macierzystych
<i>L-MIND (Duell 2021, Salles 2020, Duell 2024)</i>	Tafa-Len	>18	Potwierdzony histologicznie R/R DLBCL (w tym transformowany chłoniak indolentny z późniejszym nawrotem DLBCL)	1-3 w tym ≥1 terapia anty-CD20	Włączano chorych, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii wysokimi dawkami. Wszyscy chorzy byli leczeni wcześniej schematem R-CHOP lub antracyklinami	0-2	Włączono chorych, którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia.
<i>GO29365 (Sehn 2019, ab konf Sehn 2018)</i>	Pola-BR	≥18	Potwierdzony histologicznie R/R DLBCL (z wyłączeniem transformowanego chłoniaka grudkowego)	≥1 w tym terapia anty-CD20	1 chory otrzymywał wcześniejszą terapię opartą na bendamustynie.	0-2	Dozwolone było włączanie chorych leczonych uprzednio auto-HSCT
<i>Mounier 2013</i>	R-GemOx	18-75	Potwierdzony R/R DLBCL CD20-dodatni, rozpoznany zgodnie z klasyfikacją WHO	1-2	Włączono chorych, którzy mieli nawrót po terapii antracyklinami z/bez rytuksymabu w wywiadzie oraz, którzy nie kwalifikowali się do terapii wysokimi dawkami.	0-2	b/d

Badanie (publikacja)	Terapia	Wiek [r.ż.]	Rozpoznanie	Wcześniejsze linie leczenia systemowego	Chemioterapia w wywiadzie	ECOG	Przeszczepienie komórek macierzystych
Dickinson 2022	GLOF	≥18	Oporny na leczenie lub nawrotowy DLBCL nieokreślony, HGBCL, PMBCL lub tFL	≥2 linie leczenia (w tym antracyklina i terapia celowana anty CD20)	Chorzy leczeni standardową chemioterapią, dowolnym chemioterapeutykiem lub innym lekiem przeciwnowotworowym ocenianym w badaniach, w tym terapia CAR-T w czasie 4 tygodni przed premedykacją obinutuzumabem zostali wykluczeniu z udziału w badaniu	0-1	Chorzy po allotransplantacji lub auto-HSCT w wywiadzie zostali wykluczeni z udziału w badaniu

Badanie (publikacja)	Terapia	Wiek [r.ż.]	Rozpoznanie	Wcześniejsze linie leczenia systemowego	Chemioterapia w wywiadzie	ECOG	Przeszczepienie komórek macierzystych

15.6.4.3. Dane demograficzne

Tabela 66.

Podsumowanie danych demograficznych w badaniach włączonych do analiz MAIC

Badanie (publikacja)	Terapia	Liczba chorych w grupie	Liczba wcześniejszych linii	Wiek Mediana (zakres)	Mężczyźni n (%)	≥3L w wywiadzie n (%)	Terapia HSCT w wywiadzie n (%)	ECOG ≤1 n (%)	IPI ≤2 n (%)	Duża masa guza n (%)
<i>L-MIND (Duell 2021, Salles 2020, Duell 2024)</i>	Tafa-Len	81	Mediana 2 (zakres 1; 4)	72,0 (41,0; 86,0)	44 (54,3)	6 (7,5)	9 (11,3)	74 (91,4)	40 (49,4)	15 (18,5)
<i>GO29365 (Sehn 2019, ab konf Sehn 2018)</i>	Pola-BR, część RCT ⁶⁶	40	Mediana 2 (zakres: 1; 7)	67 (33; 86)	28 (70,0)	18 (45,0)	10 (25,0)	33 (82,5)	18 (45,0)	10 (25,0)
	Pola-BR, przedłużenie	106	Mediana 2 (zakres 1; 7)	70 (24; 94)	52 (49,1)	42 (39,6%)	17 (16,0)	92 (86,8)	36 (34,0)	28 (26,4)
<i>Mounier 2013</i>	R-GemOx	49	3	69 (41; 77)	27 (55,1)	b/d	17 (34,7)	38 (77,6)	b/d	b/d

⁶⁶ W analizie MAIC wykorzystano dane dla grupy chorych stosujących Pola-BR w ramach części RCT

Badanie (publikacja)	Terapia	Liczba chorych w grupie	Liczba wcześniejszych linii	Wiek Mediana (zakres)	Mężczyźni n (%)	≥3L w wywiadzie n (%)	Terapia HSCT w wywiadzie n (%)	ECOG ≤1 n (%)	IPI ≤2 n (%)	Duża masa guza n (%)
<i>Dickinson 2022</i>	GLOF	154*	3 (2; 7)	66 (21; 90)	100 (64,9)	92 (59,7)	28 (18,2)	153 (99,4)	b/d	>6 cm: 64 (41,6) >10 cm: 18 (11,7)

*charakterystyka grupy GLOF została przedstawiona dla wszystkich chorych włączonych do badania (N=154), gdyż nie przedstawiono charakterystyki wyłącznie dla chorych z DLBCL

⁶⁷ chorzy z IPI<2

15.6.4.4. Definicje punktów końcowych

Tabela 67.
Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analiz MAIC

Badanie (publikacja)	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie
<i>L-MIND (Duell 2021, Duell 2024)</i>	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, z jakiegokolwiek przyczyny.	Oceniano m.in. ORR i CRR zgodnie z kryteriami <i>Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> z 2007 r. oraz DOR.
<i>GO29365 (Sehn 2019, ab konf Sehn 2018)</i>	Oceniano (brak definicji)	Oceniano (brak definicji)	Oceniano m.in. ORR i CRR zgodnie z zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi Lugano z 2014 roku oraz DOR.
<i>Mounier 2013</i>	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, z jakiegokolwiek przyczyny.	Oceniano m.in. ORR, CRR oraz DOR.
<i>Dickinson 2022</i>	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Osiągnięcie CRR oceniane niezależnie oraz przez badaczy, według kryteriów Lugano z 2014 roku oraz DOR.

Tabela 68.
Pozostałe punkty końcowe w badaniach nieuwzględnione w analizie MAIC

Badanie (publikacja)	Punkty końcowe w badaniu nieuwzględnione w analizie MAIC
<i>L-MIND (Duell 2021, Duell 2024)</i>	PR, SD, czas do rozpoczęcia następnego leczenia, częstość występowania oraz ciężkość zdarzeń niepożądanych
<i>GO29365 (Sehn 2019, ab konf Sehn 2018)</i>	Bezpieczeństwo i tolerancja stosowanego leczenia, eksploracyjne punkty końcowe: ocena biomarkerów, barwienie immunohistochemiczne
<i>Mounier 2013</i>	PD PR, SD, względna intensywność dawki, profil bezpieczeństwa
<i>Dickinson 2022</i>	PR, DOCR, czas do uzyskania pierwszej całkowitej odpowiedzi, czas do uzyskania pierwszej obiektywnej odpowiedzi.

15.7. Zestawienie wyników z badania *L-MIND* z publikacji *Duell 2021* oraz *Duell 2024*

W publikacji *Cordoba 2022*, mimo, że nie zawiera najnowszych (5-letnich) wyników z badania *L-MIND*, to wyniki kluczowych punktów końcowych (OS, PFS, ORR, CRR) są prawie identyczne względem wyników z DCO: 30.10.2020.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki OS, PFS, CRR, ORR uwzględnione w analizie MAIC w publikacji *Cordoba 2022* (*Duell 2021*, DCO: 30.10.2020) i z publikacji *Duell 2024* (DCO: 14.11.2022).

Tabela 69.

Porównanie wyników z badania L-MIND przedstawionych w publikacji *Duell 2021* oraz *Duell 2024*

Parametr	Duell 2021 (DCO: 30.10.2020)		Duell 2024 (DCO: 14.11.2022)	
	Wynik	N	Wynik	N
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	11,6 (6,3; 45,7)	80*	11,6 (5,7; 45,7)	80*
OS, mediana (95% CI) [mies.]	33,5 (18,3; n/o)	80*	33,5 (18,3; n/o)	80*
CRR, n (%)	32 (40,0)	80*	33 (41,3)	80*
ORR, n (%)	46 (57,5)	80*	46 (57,5)	80*

*jeden chory otrzymywał Tafa w monoterapii

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Duell 2021*, *Duell 2024*

15.8. Porównanie homogeniczności badań Abramson 2024 oraz Mounier 2013

Tabela 70.

Porównanie homogeniczności badań Abramson 2024 i Mounier 2013

Cecha/Parametr		Abramson 2024	Mounier 2013
Dane demograficzne			
Liczba chorych		N=91 w grupie R-GemOx	N=49
Wiek, mediana [lata]		68 (IQR 55; 73)	69 (zakres 41; 77)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	53 (58,2)	27 (55,1)
Region geograficzny, n (%)	Europa	26 (28,6)	49 (100,0)
	Ameryka Północna	10 (11,0)	0 (0,0)
	Azja lub Australia	55^^ (60,4)	0 (0,0)
Wcześniejsza terapia ASCT, n (%)		3 (3,3)	17 (34,7)
ECOG PS 0-1, n (%)		80 (87,9)	38 (77,6)
IPI ≥2, n (%)		75 (82,4)	37 (75,5)
Stopień zaawansowania choroby: III-IV, n (%)		70 (76,9)	43 (87,8)
Status choroby na ostatniej linii terapii, n (%)	Oporna	54 (59,3)	6 (12,2)
	Nawrotowa	37 (40,7)	43 (87,8)
Kryteria włączenia i wykluczenia			
Typ chłoniaka		DLBCL	DLBCL
Liczba linii wcześniejszego leczenia		≥1	1 lub 2
Wiek		≥18 lat	18-75 lat
Status przeszczepienia		Niekwalifikujący się do ASCT	Niekwalifikujący się do ASCT

Cecha/Parametr	Abramson 2024	Mounier 2013
ECOG PS	0-2	0-2
Wykluczenie agresywnych wariantów	Podtyp: <i>double hit</i> oraz <i>triple hit</i>	Brak wyraźnych wykluczeń tego typu
Wykluczenie chłoniaków niezgodnych	Transformacja z chłoniaka indolentnego	Nie uwzględniono wykluczeń
Metodyka badań		
Typ badania	Randomizowane, otwarte, fazy III	Otwarte, jednoramienne, fazy II
Grupa kontrolna	Tak (R-GemOx)	Brak (tylko grupa R-GemOx)
Randomizacja	Tak (2:1)	Brak
Główny punkt końcowy	OS	ORR
Drugorzędowe punkty końcowe	PFS, CRR, czas trwania CRR	PFS, OS, CRR
Metoda oceny	IRC oraz ocena wg badacza, kryteria Lugano 2014	Ocena wg kryteriów IWG
Okres obserwacji, mediana	20,7 miesiąca	65 miesięcy
Wyniki skuteczności dla R-GemOx		
OS, mediana	12,9* miesięcy	11 miesięcy
PFS, mediana	2,7* miesięcy	5 miesięcy
	3,6** miesięcy	
CRR, %	23,1**%	44^%

*ocenione przez badacza

**ocenione centralnie

^niepotwierdzona odpowiedź

^^z czego 51 (56,0%) spośród 91 chorych było rasy azjatyckiej

Źródło: opracowanie własne na podstawie Abramson 2024 i Mounier 2013

15.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 71.
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 72.
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 73.

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

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
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		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	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	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 74.

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		
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	*	 (max. ***)
	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	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni	*	

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
	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 75.

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

15.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 76.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 77.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SDv)	N	Średnia (SDv)	N		

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

Tabela 78.

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: - 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
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, 7
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4, 15.3
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 3.5.2.5
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , 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 15.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 15.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 15.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 15.4
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 15.4

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 15.4
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 15.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 15.4
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 4.2.4, 6, 7
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 10

16. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla Tafa-Len.....	35
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla Pola-BR i R-GemOx	38
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla CAR-T	39
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla EPCO	40
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla glofitamabu.....	42
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla lonkastuksymabu tezyryny	43
Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do analizy	69
Tabela 8. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	72
Tabela 9. Porównanie populacji pod względem liczby uprzednich terapii w wywiadzie	81
Tabela 10. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>L-MIND</i> oraz <i>EPCORE NHL-1</i>	85
Tabela 11. Czynniki prognostyczne wykorzystane do dopasowania populacji RWE do populacji chorych z badania <i>L-MIND</i>	102
Tabela 12. Podsumowanie czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu leczenia w DLBCL zidentyfikowanych przez ekspertów klinicznych wg scenariusza 2. .	105
Tabela 13. Charakterystyka początkowa chorych z badania <i>L-MIND</i> , ważona populacja Tafa-Len z badania <i>L-MIND</i> oraz ważona populacja Pola-BR z badania <i>GO29365*</i>	107
Tabela 14. Charakterystyka początkowa chorych z badania <i>L-MIND</i> , ważona populacja Tafa-Len z badania <i>L-MIND</i> oraz ważona populacja R-GemOx z badania <i>Mounier 2013</i>	109

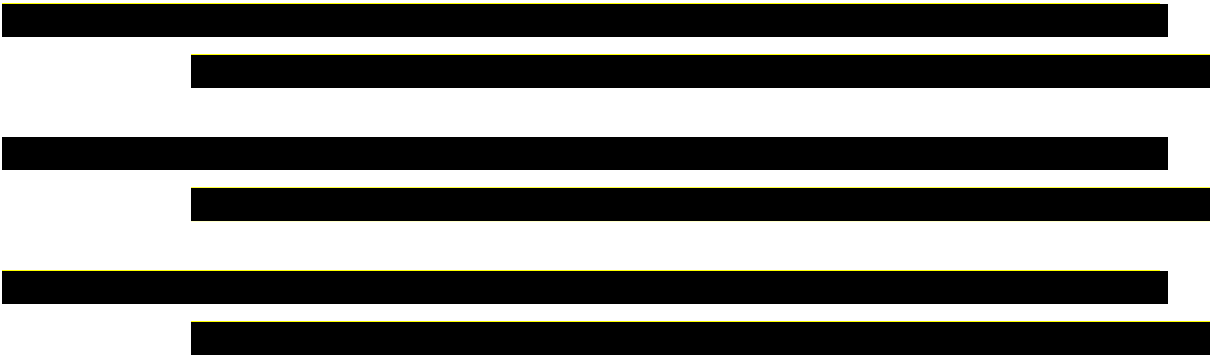
Tabela 15. Współzmiennie zawarte w poprzednich analizach MAIC wykonanych przez Wnioskodawcę	110
Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa populacji z badania <i>L-MIND</i> przed i po dopasowaniu vs populacji z badania <i>JULIET</i> oraz vs populacji z badania <i>ZUMA-1*</i>	112
Tabela 17. Charakterystyka wyjściowa populacji z badania <i>Dickens 2022</i> przed i po dopasowaniu vs populacji z badania <i>L-MIND</i>	115
Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do analizy <i>MAIC 2024</i>	117
Tabela 19. Charakterystyka chorych z badania <i>L-MIND</i> w porównaniu z chorymi z badania <i>Mounier 2013</i>	118
	
Tabela 23. Charakterystyka chorych z badania <i>L-MIND</i> w porównaniu z chorymi z badania <i>Dickinson 2022</i>	125
	
Tabela 25. Częstość występowania ORR, CRR oraz PRR	130
Tabela 26. Czas trwania odpowiedzi	132
Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi (całkowitej lub częściowej)	134
Tabela 28. Estymowany odsetek chorych z odpowiedzią	135
Tabela 29. Czas przeżycia całkowitego	136

Tabela 30. Estymowany odsetek chorych z przeżyciem całkowitym.....	138
Tabela 31. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu	139
Tabela 32. Czas przeżycia wolnego od progresji.....	140
Tabela 33. Estymowany odsetek chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby	141
Tabela 34. Liczba chorych w grupach (chorzy z badania <i>L-MIND</i> oraz chorzy z rejestrów RWE przed i po dopasowaniu metodą PSM)	142
Tabela 35. Analiza skuteczności – porównanie Tafa-Len vs Pola-BR, R-GemOx oraz CAR-T na podstawie badania <i>RE-MIND2</i>	145
Tabela 36. Liczebność populacji uwzględnionej w analizach MAIC	148
Tabela 37. Wyniki MAIC – analiza skuteczności.....	152
Tabela 38. Liczebność populacji uwzględnionej w analizach MAIC	156
Tabela 39. Wyniki MAIC – analiza skuteczności.....	158
Tabela 40. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	161
Tabela 41. Częstość występowania ciężkich TEAE	162
Tabela 42. Częstość występowania TEAE	163
Tabela 43. Częstość występowania AESI.....	165
Tabela 44. Porównanie Tafa-Len vs R-GemOx– analiza bezpieczeństwa	166
Tabela 45. Zestawienie skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia AE w okresie leczenia	167
Tabela 46. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych tafasytamabem*.....	171

Tabela 47. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO UMC u chorych leczonych produktem leczniczym Minjuvi® (tafasytamab)	176
Tabela 48. Podsumowanie wyników skuteczności.....	190
Tabela 49. Podsumowanie wyników analizy MAIC 2024	192
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	214
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla Pola-BR i R-GemOx (aktualizacja 19.03.2025)	229
[Redacted content]	
[Redacted content]	
[Redacted content]	
[Redacted content]	
[Redacted content]	
[Redacted content]	
[Redacted content]	
[Redacted content]	
[Redacted content]	
Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla epkorytamabu	236
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla glofitamabu – aktualizacja 13.12.2024 r.	237

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla glofitamabu – aktualizacja 10.03.2025 r.	237
Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	238
Tabela 60. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla Tafa-Len	238
Tabela 61. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	240
Tabela 62. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	242
Tabela 63. Podsumowanie metodyki badań włączonych do analiz MAIC	261
Tabela 64. Podsumowanie przypisania oraz utraty chorych z grup w badaniach włączonych do MAIC	264
Tabela 65. Podsumowanie kryteriów włączenia/wyłączenia badań włączonych do analiz MAIC	267
Tabela 66. Podsumowanie danych demograficznych w badaniach włączonych do analiz MAIC	269
Tabela 67. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analiz MAIC	271
Tabela 68. Pozostałe punkty końcowe w badaniach nieuwzględnione w analizie MAIC	272
Tabela 69. Porównanie wyników z badania <i>L-MIND</i> przedstawionych w publikacji <i>Duell 2021</i> oraz <i>Duell 2024</i>	273
Tabela 70. Porównanie homogeniczności badań <i>Abramson 2024</i> i <i>Mounier 2013</i>	273
Tabela 71. Kryteria Cook.....	274
Tabela 72. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	275
Tabela 73. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	276

Tabela 74. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	277
Tabela 75. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	278
Tabela 76. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	279
Tabela 77. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	279
Tabela 78. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	280

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla Tafa-Len (aktualizacja: 10.03.2025 r.).....	47
Rysunek 2. Schemat PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla Pola-BR i R-GemOx.....	50
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla Pola-BR, R-GemOx (aktualizacja 19.03.2025 r.).....	53
	
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla EPCO (aktualizacja: 10.03.2025 r.).....	59
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla GLOF (aktualizacja 13.12.2024 r.).....	62
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla GLOF (aktualizacja 10.03.2025 r.).....	63
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla LON (przegląd z dnia: 11.03.2025 r.).....	65
Rysunek 10. Rozkład skalowanych wag do liczebności próby z badania <i>L-MIND</i> , Tafa-Len vs R-GemOx (<i>Mounier 2013</i>).....	119
	

Rysunek 14. Rozkład skalowanych wag do liczebności próby z badania L-MIND, Tafa-Len vs GLOF (<i>Dickinson 2022</i>).....	125
Rysunek 15. Rozkład skalowanych wag do liczebności próby z badania L-MIND, Tafa-Len vs LON (<i>LOTIS-2</i>).....	127
Rysunek 16. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR (chorzy z ORR), DCO: 14.11.2022.....	133
Rysunek 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR (chorzy z CRR), DCO: 14.11.2022.....	133
Rysunek 18. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (chorzy ogółem oraz w podgrupie w zależności od linii leczenia), DCO: 14.11.2022	137
Rysunek 19. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (chorzy z odpowiedzią ogółem oraz w podgrupach z CRR/PRR), DCO: 14.11.2022	137
Rysunek 20. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, DCO: 14.11.2022.....	140
Rysunek 21. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – porównanie Tafa-Len vs Pola-BR	146
Rysunek 22. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – porównanie Tafa-Len vs CAR-T.....	146
Rysunek 23. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – porównanie Tafa-Len vs R-GemOx	147
Rysunek 24. Analiza skuteczności dla podgrup, dla pierwszorzędnego punktu końcowego ORR z badania L-MIND (DCO: 30.11.2018)	203
Rysunek 25. Analiza skuteczności dla podgrup, dla czasu trwania odpowiedzi DOR z badania L-MIND (DCO: 30.11.2018).....	204
Rysunek 26. Analiza skuteczności dla podgrup, dla czasu trwania odpowiedzi DOR z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020).....	205
Rysunek 27. Analiza skuteczności dla podgrup, dla przeżycia wolnego od progresji PFS z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020).....	206

Rysunek 28. Analiza skuteczności dla podgrup, dla przeżycia całkowitego OS z badania L-MIND (DCO: 30.10.2020)	207
Rysunek 29. Analiza skuteczności dla podgrup, dla PFS, OS i DR z badania L-MIND (DCO: 14.11.2022)	208
Rysunek 30. Wyniki porównania Tafa-Len vs R-GemOx – populacja chorych ogółem	209
Rysunek 31. Wyniki OS dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx – analiza podgrup	210
Rysunek 32. Wyniki PFS dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx – analiza podgrup.....	210
Rysunek 33. Wyniki porównania Tafa-Len vs Pola-BR i CAR-T	211
Rysunek 34. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – porównanie Tafa-Len vs Pola-BR	212
Rysunek 35. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – porównanie Tafa-Len vs R-GemOx.....	212
Rysunek 36. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – porównanie Tafa-Len vs CAR-T	213
Rysunek 37. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR – porównanie Tafa-Len vs R-GemOx.....	213
Rysunek 38. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i>	215
Rysunek 39. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022 – cd.</i>	216
Rysunek 40. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022 – cd.</i>	217
Rysunek 41. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022 – cd.</i>	218

Rysunek 42. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	219
Rysunek 43. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	220
Rysunek 44. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	221
Rysunek 45. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	222
Rysunek 46. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	223
Rysunek 47. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	224
Rysunek 48. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	225
Rysunek 49. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	226
Rysunek 50. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022</i> – cd.	227

Rysunek 51. Strategia wyszukiwania dla Pola-BR i R-GemOx wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiona w publikacji <i>Cordoba 2022 – cd.</i>	228
---	-----

18. Bibliografia

18.1. Publikacje włączone do analizy

18.1.1. Przegląd systematyczny dla interwencji badanej

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>Cordoba 2022</i>	Cordoba R., Prawitz T., Westley T. i in., Tafasitamab plus lenalidomide versus 3 rituximab-based treatments for non-transplant eligible relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matching-adjusted indirect comparison. <i>Advances in Therapy</i> 2022, 39(6), 2668-2687
<i>L-MIND (Duell 2021)</i>	Duell J., Maddocks K. J., González-Barca E. i in., Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Haematologica</i> 2021, 106(9), 2417
<i>L-MIND (Duell 2024)</i>	Duell J., Abrisqueta P., Andre M. i in., Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. <i>Haematologica</i> 2023, 109(2), 553
<i>L-MIND (Salles 2020)</i>	Salles G., Duell J., Barca E. G. i in., Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study, <i>The Lancet Oncology</i> 2020, 21(7), 978-988
<i>RE-MIND2 (Nowakowski 2022)</i>	Nowakowski G. S., Yoon D. H., Peters A. i in., Improved efficacy of tafasitamab plus lenalidomide versus systemic therapies for relapsed/refractory DLBCL: RE-MIND2, an observational retrospective matched cohort study. <i>Clinical Cancer Research</i> 2022, 28(18), 4003-4017
<i>RE-MIND2 (Nowakowski 2023)</i>	Nowakowski G. S., Yoon D. H., Mondello P. i in., RE-MIND2: comparative effectiveness of tafasitamab plus lenalidomide versus polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (pola-BR), CAR-T therapies, and lenalidomide/rituximab (R2) based on real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Annals of hematology</i> 2023, 102(7), 1773-1787
Badania wtórne włączone do analizy	
<i>Kim 2023</i>	Kim J., Cho J., Yoon SE., i in., 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>Cancer Res Treat.</i> 2023;55(3):1031-1047
Publikacje otrzymane od Wnioskodawcy	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADRReports 2025</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports, Minjuvi® 2025, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 11.03.2025 r.)
<i>ChPL Minjuvi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 27.01.2025)
<i>EMA EPAR 2021</i>	Committee for Medical Products for Human Use (CHMP), Assessment report Minjuvi international non-proprietary name: tafasitamab., https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 16.12.2024)
<i>EMA RMP 2021</i>	Summary of the risk management plan, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/minjuvi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 16.12.2024)
<i>FDA 2024</i>	FDA, Monjuvi® (tafasitamab-cxix) for injection, for intravenous use, 2024, https://www.monjuvi.com/pi/monjuvi-pi.pdf (data dostępu: 13.03.2025 r.)
<i>WHO UMC 2025</i>	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 11.03.2025 r.)
Publikacje z innych źródeł	
<i>AKL Columvi 2024</i>	Aestimo, Analiza Kliniczna Columvi (glofitamab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, Wersja: 1.0, Kraków 2024, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/AW/Columvi%20AKL%20v_1.0%20(wersja%20czarna).pdf (data dostępu: 17.12.2024)
<i>AWA Columvi 2024</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych, Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), nr OT.423.1.10.2024 2024, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/AWA/2024_04_17_OT_AWA_Columvi_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 17.12.2024)

18.1.2. Przegląd systematyczny dla Pola-BR oraz CIT/CT

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>ab konf Sehn 2018</i>	Sehn L.H., Herrera A.F., Matasar M.J. i in., Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Bendamustine (B) with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Updated Results of a Phase (Ph) Ib/II Study, Blood 2018, 132(Supplement 1): 1683
<i>Mounier 2013</i>	Mounier N., El Gnaoui T., Tilly H. i in., Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial, haematologica 2013, 98(11), 1726-1731

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Sehn 2019</i>	Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R. i in., Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, Journal of Clinical Oncology 2019, 38(2), 155-165

18.1.3. Przegląd systematyczny dla CAR-T

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	

18.1.4. Przegląd systematyczny dla EPCO

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>Phillips 2024</i>	Phillips T., Lugtenburg P., Kalsekar A., i in. Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, Vol. 24, No. 3, e78–e87, 2024
<i>Thieblemont 2023</i>	Thieblemont C., Phillips T., Ghesquieres H., i in. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial, J Clin Oncol 41:2238-2247, 2023
<i>Thieblemont 2024</i>	Thieblemont C., Karimi Y. H., Ghesquieres H. i in., Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. Leukemia, 1-10

18.1.5. Przegląd systematyczny dla GLOF

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>Dickinson 2022</i>	Dickinson M.J., Carlo-Stella C., Morschhauser F. i in., Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, N Engl J Med 2022, 387(24), 2220-2231

18.1.6. Przegląd systematyczny dla LON

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>Caimi 2021</i>	Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P., i in., Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial, Lancet Oncol 2021; 22: 790–800

18.2. Publikacje wykluczone z analizy

18.2.1. Przegląd systematyczny dla interwencji badanej

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
<i>Camus 2024</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono wyniki dla populacji obejmującej chorych stosujących Tafa-Len bezpośrednio po terapii CAR-T, która stosowana jest w ≥3 linii leczenia. Populacja ta odzwierciedla jedynie niewielki odsetek chorych wnioskowanej w ramach niniejszej analizy populacji.	Camus V., Houot R., Brisou G. i in., Outcome of patients with large B-cell lymphoma treated with tafasitamab plus lenalidomide either before or after CAR T-cell therapy. Blood Advances 2024, 8(20), 5371-5381
<i>Crombie 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Wykluczono z powodu znacznych ograniczeń badania. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 14.	Crombie J. L., Jun M., Wang T. i in., Real-world outcomes with novel therapies in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma, 1-11.
<i>Iqbal 2024</i>	Niewłaściwa populacja	Badana populacja obejmowała chorych po terapii CAR-T, która stosowana jest w ≥3 linii leczenia (w publikacji nie podano informacji jaki odsetek chorych stosował Tafa-Len bezpośrednio po terapii CAR-T). Populacja ta odzwierciedla jedynie niewielki odsetek chorych we wnioskowanej w ramach niniejszej analizy populacji.	Iqbal M., Jagadeesh D., Chavez J. i in., Efficacy of CD19 directed therapies in patients with relapsed or refractory large b-cell lymphoma relapsing after CD19 directed chimeric antigen receptor T-cell therapy. Bone marrow transplantation 2024, 59(2), 211-216
<i>Messori 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Analizę porównawczą dla Tafa-Len vs Pola-BR przeprowadzono na podstawie badania <i>Duell 2021</i> oraz <i>Sehn 2020</i> – badania te zostały uwzględnione w analizie MAIC (<i>Cordoba 2022</i>), a wyniki analizy MAIC przedstawiono w AKL. Przedstawienie wyników z badania <i>Messori 2022</i> nie wpłynęłoby więc na zmianę	Messori A., Caccese E., Treatments for relapsed-refractory diffuse large B-cell lymphoma: comparison of overall survival outcomes observed with four novel agents. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2022, 26(13), 4666-4670

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wnioskowania o skuteczności analizowanej interwencji oraz nie dostarczyłoby nowych danych.	
<i>Messori 2022a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analizę porównawczą dla Tafa-Len vs Pola-BR przeprowadzono na podstawie badania <i>Duell 2021</i> oraz <i>Sehn 2020</i> , natomiast analizę porównawczą dla Tafa-Len vs glofitamab na podstawie badania <i>Duell 2021</i> oraz <i>Dickinson 2022</i> – wszystkie wymienione wyżej badania zostały uwzględnione w analizie MAIC (<i>Cordoba 2022</i>) oraz analizie MAIC przedstawionej w <i>AKL Columvi 2024/AWA Columvi 2024</i> , a wyniki w/w analiz MAIC przedstawiono w ramach niniejszego AKL. Przedstawienie wyników z badania <i>Messori 2022a</i> nie wpłynęłoby więc na zmianę wnioskowania o skuteczności analizowanej interwencji oraz nie dostarczyłoby nowych danych.	Messori A., Rivano M., Mengato D. i in., Treatments for relapsed-refractory diffuse large B-cell lymphoma: a preliminary evaluation of the place in therapy of Glofitamab, a bispecific monoclonal antibody. <i>Cureus</i> 2022, 14(12)
<i>Nastoupil 2025</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie wykluczono z powodu znacznych ograniczeń związanych z przedstawieniem wyników w populacji wszystkich chorych na LBCL (brak wyników w podgrupie chorych z DLBCL) oraz ze względu na znaczne różnice między grupami w charakterystyce badanych chorych (heterogeniczność w zakresie wcześniejszych linii leczenia, statusu ECOG, wcześniejszego leczenia CAR-T). W badaniu nie podano również jaki odsetek chorych stosował Tafa-Len oraz w jakiej dawce.	Nastoupil L.J., Andersen C.R., Ayers A. i in., Real-World Effectiveness of Chemoimmunotherapy and Novel Therapies for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Large B-Cell Lymphoma, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2025
<i>Qualls 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	List do redakcji Wykluczono także z powodu znacznych ograniczeń badania. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 14.	Qualls D. A., Lambert N., Caimi P. F. i in., Tafasitamab and lenalidomide in large B-cell lymphoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective study. <i>Blood</i> 2023, 142(26), 2327-2331

18.2.2. Przegląd systematyczny dla Pola-BR, R-GemOx – aktualizacja (19.03.2025 r.)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
<i>Abramson 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Większość chorych w grupie R-GemOx była pochodzenia azjatyckiego, co stanowiło kryterium wykluczenia dla populacji badanej w niniejszej analizie. Ponadto analiza wyników badania <i>Abramson 2024</i> oraz <i>Mounier 2013</i> wskazuje, że uwzględnienie wyników z badania <i>Abramson 2024</i> mogłoby prowadzić do zaniżenia efektu R-GemOx, potencjalnie skutkując uzyskaniem korzystniejszego dla Tafa-Len wyniku porównania.	Abramson J.S., Ku M., Hertzberg M. i in., Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial, <i>Lancet</i> 2024, 404: 1940-54
<i>Felizzi 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem badania było oszacowanie OS za pomocą danych z badania GO29365. Do oszacowania długoterminowego przeżycia wykorzystano dane dla OS, PFS i CR zbieżne z danymi z publikacji <i>Sehn 2019</i> , które uwzględniono w analizie MAIC. Uwzględnienie publikacji <i>Felizzi 2023</i> w analizie MAIC nie wpłynęłoby zatem na zmianę wnioskowania.	Felizzi F., Launonen A., Thuresson P.O., Approximation of Long-Term Survival with Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results Based on The GO29365 Trial, <i>PharmacoEconomics-Open</i> 2023, 7:37-46
<i>Sehn 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji uwzględniono długoterminowe wyniki badania GO29365. Długookresowe wyniki skuteczności były zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Uwzględnienie publikacji <i>Sehn 2022</i> w analizie MAIC nie wpłynęłoby na zmianę wnioskowania.	Sehn L.H., Hertzberg M., Opat S. i in., Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data,.

18.2.3. Przegląd systematyczny dla CAR-T – aktualizacja (19.03.2025 r.)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Locke 2022	Niewłaściwa populacja	Badanie ZUMA-7 obejmowało populację chorych spełniających kryteria kwalifikacji do ASCT, [REDACTED] Populacja ta jest również niezgodna z populacją wnioskowaną w ramach niniejszej analizy.	Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. i in., Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma, N Engl J Med. 2022, 386: 640-54
Nydegger 2022	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, prospektywne. [REDACTED]	Nydegger A., Novak U., Kronig M.N. i in., Transformed Lymphoma Is Associated with a Favorable Response to CAR-T-Cell Treatment in DLBCL Patients, Cancers 2021, 13(6073)
Shouval 2022	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym uwzględniono populację chorych z LBCL (nie podano odsetka chorych z DLBCL). [REDACTED]	Shouval R., Tomas A.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, Journal of Clinical Oncology 2021, 40(4):369-382
Sykorova 2024	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospektywne. [REDACTED]	Sykorova A., Folber F., Polgarova K. i in., Cancer Medicine 2024, 13(e70138)
Westin 2023	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono długoterminowe wyniki badania ZUMA-7, dotyczące populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do ASCT, [REDACTED] [REDACTED] Populacja ta jest również niezgodna z populacją wnioskowaną w ramach niniejszej analizy.	Westin J.R., Oluwole O.O., Kersten M.J. i in., Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma, N Engl J Med. 2023, 389: 148-157

18.2.4. Przegląd systematyczny dla EPCO

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
Hutchings 2021	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania EPCORE NHL-1 dla fazy eskalacji dawki. W publikacji	Hutchings M., Mous R., Clausen M.R., i in., Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawiono wyniki dla dawki zarejestrowanej w DLBCL, tj. 48 mg, przy czym wyniki dla chorych DLBC obejmują jedynie 8 uczestników badania.	refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. Lancet. 2021 Sep 25;398(10306):1157-1169.
<i>Rosenthal 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Wykluczono z powodu znacznych ograniczeń badania. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 14. Dodatkowo publikacja <i>Rosenthal 2024</i> została opublikowana w formie listu do redakcji.	Rosenthal, A., Munoz, J., Jun, M., i in., (2024). Comparisons of treatment outcomes of epcoritamab versus chemoimmunotherapy, polatuzumab-based regimens, tafasitamab-based regimens, or chimeric antigen receptor T-cell therapy, in third-line or later relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Journal of Hematology & Oncology, 17(1), 69.

18.2.5. Przegląd systematyczny dla GLOF

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
<i>ab konf. Barlett 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie przedstawiono wyniki jedynie dla 4 chorych z DLBCL. Uwzględnienie publikacji w niniejszej analizie nie zmienia wnioskowania.	Bartlett N. L., Dickinson M., Hutchings M. i in., Glofitamab Monotherapy Retreatment in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed or Refractory (R/R) Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Results from a Phase I/II Study
<i>ab konf. Borchmann 2024</i>	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie nie określono odsetka chorych z DLBCL (wyniki przedstawiono ogółem dla chorych z LBCL).	Borchmann P., Hutchings M., Carlo-Stella C. i in., Fixed-Duration Glofitamab Monotherapy in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Phase II Extended Follow-Up and Subgroup Analyses.
<i>ab konf. Dickinson 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie przedstawiono wyniki analizy post hoc. Dodatkowo, nie określono odsetka chorych z DLBCL (wyniki przedstawiono ogółem dla chorych z LBCL).	Dickinson M. J., Carlo-Stella C., Morschhauser F. i in., Fixed-duration Glofitamab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-year Follow-Up From a Pivotal Phase II Study. Blood, 144, 865.
<i>ab konf. Hutchings 2024</i>	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie nie określono odsetka chorych z DLBCL (wyniki przedstawiono ogółem dla chorych z LBCL)	Hutchings M., Carlo-Stella C., Morschhauser F. i in., Glofitamab monotherapy in relapsed or refractory large B-Cell lymphoma: extended follow-up from a pivotal phase II study and subgroup analyses in patients with prior chimeric antigen receptor T-Cell therapy and by baseline total metabolic tumor volume. Blood, 142, 433.

18.2.6. Przegląd systematyczny dla LON

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
<i>Caimi 2021a</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji <i>Caimi 2021a</i> przedstawiono wyniki dla części populacji z badania LOTIS-2 (13 chorych leczonych LON po wcześniejszej terapii CAR-T). Wcześniejsza terapia CAR-T stanowi źródło heterogeniczności pomiędzy badaniami LOTIS-2 i L-MIND. [REDACTED]	Caimi P.F., Ardeschna K.M., Reid E., i in., The AntiCD19 Antibody Drug Immunoconjugate Loncastuximab Achieves Responses in DLBCL Relapsing After AntiCD19 CAR-T Cell Therapy, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2021; 22(5): e335–e339
<i>Caimi 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji uwzględniono długoterminowe wyniki badania LOTIS-2. [REDACTED]	Caimi P.F., Ai W.Z., Alderuccio J.P., i in., Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study, <i>Haematologica</i> . 2023
<i>Hamadani 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie 1 fazy, brak wyników skuteczności dla dawki zarejestrowanej (150 µg/kg przez pierwsze dwa cykle i 75 µg/kg w kolejnych cyklach) w populacji DLBCL. Wyniki dla chorych leczonych LON w dawce zarejestrowanej w populacji DLBCL dostępne wyłącznie na wykresach (odczytywanie wartości liczbowych z wykresów wiązałoby się z dużym ryzykiem błędu). [REDACTED]	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. <i>Blood</i> . 2021 May 13;137(19):2634-264
<i>Iqbal 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne [REDACTED]	Iqbal M., Jagadeesh D., Chavez J. i in., Efficacy of CD19 directed therapies in patients with relapsed or refractory large b-cell lymphoma relapsing after CD19 directed chimeric antigen receptor T-cell therapy. <i>Bone marrow transplantation</i> 2024;59(2):211-216
<i>Kahl 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie 1 fazy, brak wyników PFS i OS dla dawki zarejestrowanej w populacji	Kahl B.S., Hamadani M., Radford J., i in., A Phase I Study of ADCT-402 (Loncastuximab Tesirine), a Novel

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		DLBCL, pozostałe wyniki skuteczności dla dawki zarejestrowanej (150 µg/kg przez pierwsze dwa cykle i 75 µg/kg w kolejnych cyklach) w populacji DLBCL dostępne wyłącznie dla 15 chorych lub na wykresach (uwzględnienie danych dla niewielkiej liczby chorych oraz odczytywanie wartości liczbowych z wykresów wiązałoby się z dużym ryzykiem błędu). [REDACTED]	Pyrrolbenzodiazepine-Based Antibody-Drug Conjugate, in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Clin Cancer Res. 2019 Dec 1;25(23):6986-6994
Messori 2022	Niewłaściwa metodyka	W publikacji uwzględniono wyniki skuteczności dla LON [REDACTED]	Messori A., Caccese E., Treatments for relapsed-refractory diffuse large B-cell lymphoma: comparison of overall survival outcomes observed with four novel agents. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2022;26(13):4666-4670
Messori 2022a	Niewłaściwa metodyka	W publikacji uwzględniono wyniki skuteczności dla LON [REDACTED]	Messori A., Rivano M., Mengato D. i in., Treatments for relapsed-refractory diffuse large B-cell lymphoma: a preliminary evaluation of the place in therapy of Glofitamab, a bispecific monoclonal antibody. Cureus 2022; 14(12):e33169
Spira 2022	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji uwzględniono punkty końcowe dotyczące jakości życia, [REDACTED] [REDACTED]	Spira A., Zhou X., Chen L., i in., Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2022; 22(3):158–168

18.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod</i> , 2019
APD Minjuvi®	Analiza Problemu Decyzyjnego, Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, MAHTA, Warszawa 2025

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Barrington 2014	Barrington, S. F., Mikhaeel, N. G., Kostakoglu, L., Meignan, M., Hutchings, M., Müller, S. P., ... & Cheson, B. D. (2014). Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. <i>Journal of clinical oncology</i> , 32(27), 3048-3058
ChPL Tepkinly	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepinkly-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 27.01.2025)
Collet 2023	Collett D., <i>Modelling survival data in medical research</i> . Chapman and Hall/CRC, 2023
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med</i> . 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Denkowska 2015	Denkowska S., <i>Wybrane metody oceny jakości dopasowania w Pro-pensity Score Matching</i> , w <i>Taksonomia 24 Klasyfikacja i analiza danych – teoria i zastosowania</i> , red. Jajuga K., Walesiak M., Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu, Wrocław 2015
EMA 2024	Assessment report, Tepkinly, International non-proprietary name: epcoritamab, 2024 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tepinkly-h-c-005985-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 27.01.2025)
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, https://www.fda.gov/media/71195/download , (data dostępu: 17.12.2024 r.)
Fendler 2011	Fendler, W., Chałubińska, J., & Młynarski, W. (2011). Techniki analizy przeżycia stosowane w onkologii—założenia, metodyka i typowe problemy interpretacyjne. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> , 7(2), 89-101
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> . 2012;12(1):9
Harańczyk 2011	Harańczyk G., <i>Modelowanie czasu trwania—model proporcjonalnego hazardu Coxa</i> , 2011
Hematoonkologia 2023	Pinkosz K., <i>Hematolodzy chwalą refundację nowego schematu leczenia opornego i nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL)</i> . Prof. Jurczak: „Ten lek od początku był rozwijany w Polsce”, <i>Hematoonkologia</i> 2023
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5</i> ; August 2024. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 14.03.2025 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
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
NICE 2013	Latimer N. <i>NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data</i> . Sheffield: Report by the Decision Support Unit. 2011
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	żywnieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r (data dostępu: 11.03.2025 r.)
Orphanet 2024	Orphanet. Diffuse large B-cell lymphoma.: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=544 (data dostępu 13.12.2024 r.)
Pazdur 2007	Pazdur R., <i>Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials</i> , The Oncologist;13(suppl 2):19–21, 2007
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 2009;; 151: 264–269
Raport HTAR-HTAA 2022	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. <i>Wersja 4.0</i> , HTARegistry, Kraków 2022
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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
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>TheOncologist</i> ;22:1415–1418, 2017
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 17.12.2024 r.)
Stanfield 2012	Standfield L., Weston A., Are minimal clinically important difference measures (MCIDS) relevant for survival outcomes? <i>Introducing the MCID-CAC, VALUE IN HEALTH</i> 15 (2012) A602–A681
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Weber 2022	Weber HJ, Corson S, Li J, Mercier F i in., Industry Working Group on Estimands in Oncology. Duration of and time to response in oncology clinical trials from the perspective of the estimand framework. <i>Pharm Stat</i> . 2023 Oct 2
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 17.12.2024 r.)
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, HTA Consulting 2014
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016