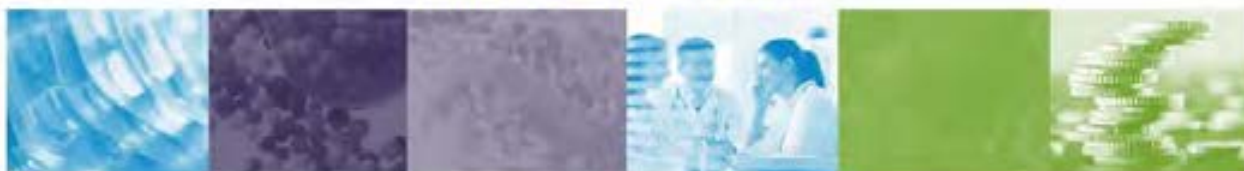


ANALIZA KLINICZNA



BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL)

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 27 marca 2025 roku (wersja 1.0)

W dniu 16 czerwca 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.32.2025.12.AS.KaK. dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. Z o. o.
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP	9
1.1. Cel analizy klinicznej	9
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	9
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	11
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	11
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	11
2.3. Wyszukiwanie badań	13
2.3.1. Strategia wyszukiwania	13
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	14
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	14
2.3.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności badań oraz ocena siły dowodów naukowych	15
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	16
2.5. Analiza wyników	16
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	18
3.1. Przeszukanie dla interwencji	18
3.2. Przeszukanie dla komparatora	21
3.3. Charakterystyka oraz ocena wiarygodności badań	24
3.3.1. Badanie ZUMA-2	24
3.4. Analiza homogeniczności badań	27
3.4.1. Porównanie badania ZUMA-2 i SCHOLAR-2	27
3.4.2. Porównanie badania ZUMA-2 i badań dla SoC [REDAKTED] [REDAKTED] oraz w zestawieniu jakościowym	29
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA INTERWENCJI	40
4.1. Przeżycie całkowite	40
4.2. Progresja choroby	42
4.3. Odpowiedź na leczenie	44
4.4. Minimalna choroba resztkowa	46
4.5. Zdarzenia niepożądane	46
4.6. Jakość życia pacjentów	52
5. PORÓWNANIE BREX Z TERAPIĄ STANDARDOWĄ	54
5.1. Porównanie pośrednie z dostosowaniem	54

5.1.1.	Przeżycie całkowite.....	54
5.1.2.	Odpowiedź na leczenie	58
5.2.	Zestawienie jakościowe.....	61
5.2.1.	Przeżycie całkowite.....	61
5.2.2.	Progresja choroby.....	62
5.2.3.	Odpowiedź na leczenie	62
5.2.4.	Zdarzenia niepożądane.....	63
6.	WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	64
6.1.	Przeżycie całkowite	64
6.2.	Przeżycie wolne od progresji	65
6.3.	Odpowiedź na leczenie	65
6.4.	Zdarzenia niepożądane	66
6.5.	Dane polskie.....	67
7.	OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ	71
8.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	73
9.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	76
10.	WNIOSKI	79
11.	OGRANICZENIA	80
12.	DYSKUSJA	81
13.	BIBLIOGRAFIA	83
14.	SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	87
ANEKS A.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	91
A.1.	Przeszukania dla interwencji	91
A.1.1.	Strategia wyszukiwania.....	91
A.1.2.	Dodatkowe źródła	92
A.1.3.	Badania wykluczone z analizy	94
A.2.	Przeszukania dla komparatora	100
A.2.1.	Strategia wyszukiwania dla komparatora SoC	101
A.2.2.	Badania wykluczone z analizy	105
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ	111
B.1.	ZUMA-2 (Brex).....	111
B.2.	Terapia standardowa (SoC).....	114
B.2.1.	SCHOLAR-2	114
B.2.2.	Dreyling 2016.....	116
B.2.3.	Epperla 2017.....	119
B.2.4.	Jain 2018	121

B.2.5.	Martin 2016	123
B.2.6.	McCulloch 2020	125
B.2.7.	McCulloch 2021	127
B.2.8.	MCL-004	129
B.2.9.	Rai 2022.....	131
B.2.10.	Cencini 2021	133
ANEKS C.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	136
ANEKS D.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	137
ANEKS E.	DODATKOWE WYNIKI BADANIA ZUMA-2	142
E.1.	Estymowane odsetki z OS i PFS	142
E.2.	Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa.....	143
E.3.	Ekspozycja na leczenie BREX.....	143
ANEKS F.	DODATKOWE WYNIKI BADAŃ DLA SOC	144
ANEKS G.	WYNIKI METAANALIZY BADAŃ DLA SOC	146
ANEKS H.	FORMULARZE STOSOWANE W ANALIZIE	147
H.1.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych	147
H.2.	Formularz do oceny wiarygodności badań RCT	148
H.3.	Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS	150
H.4.	Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	151

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKA	Akalabrutynib
Allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Allogenic stem cell transplantation</i>)
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
bd	Brak danych
BREX	Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®)
CAR	Chimerowy receptor antygenowy (<i>Chimeric Antigen Receptor</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine release syndrome</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
ECOG	Skala ogólnej sprawności pacjenta (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceniający jakość życia

(Euro-Quality Of Life Questionnaire)

FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>(Food and Drug Administration)</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
IBR	Ibrutynib
iBTK	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona <i>(Bruton's tyrosine kinase inhibitor)</i>
IRRC	Niezależny Komitet Przeglądu Radiologicznego <i>(Independent Radiology Review Committee)</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Intention To Treat Analysis)</i>
IWG	Międzynarodowa Grupa Robocza <i>(International Working Group)</i>
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka <i>(Mantle cell lymphoma)</i>
MHRA	Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych <i>(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Modified Intention to Treat Analysis)</i>
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
nd	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>(National Institute for Health and Clinical Excellence)</i>
NR	Nie osiągnięto <i>(Not reached)</i>
ORR	Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie <i>(Overall Response Rate)</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>(Overall Survival)</i>
p.c.	Powierzchnia ciała
PD	Progresja choroby <i>(Progressive disease)</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby

(Progression-Free Survival)

PP	Populacja zgodna z protokołem <i>(Per Protocol)</i>
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie <i>(Partial Response)</i>
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>(Serious adverse event)</i>
SD	Stabilizacja choroby <i>(Stable Disease)</i>
SoC	Terapia standardowa <i>(Standard of care)</i>
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia <i>(Treatment-emergent adverse events)</i>
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa <i>(Visual analogue scale)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus®, BREX) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK, ang. *Bruton's tyrosine kinase inhibitor*).

Od 1 września 2023 roku breksukabtagen autoleucel (produkt leczniczy Tecartus®) jest refundowany w Polsce w wyżej wymienionym wskazaniu w ramach Funduszu Medycznego. W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej przeprowadzono aktualizację raportu HTA.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

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

Obszar	Opis
Populacja	• Dorosli pacjenci z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK)
Interwencja	• Breksukabtagen autoleucel (BREX, Tecartus®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [4]
Komparatory	• Terapia standardowa (SoC, ang. <i>standard of care</i>) składająca się z refundowanych w Polsce schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii*
Punkty końcowe	•Przeżycie całkowite. •progresja choroby. •odpowiedź na leczenie i czas jej trwania. •bezpieczeństwo terapii. •jakość życia pacjentów

Obszar	Opis
Metodyka	• Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne • porównania pośrednie.

* Definicję komparatora opisano w APD [3]

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej:

- **Pierwsze przeszukanie (etap I)** – ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla interwencji BREX (Tabela 2),
- **Drugie przeszukanie (etap II)** – w wyniku I etapu przeszukań zidentyfikowano nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne II fazy o akronimie ZUMA-2, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo BREX. Ze względu na brak identyfikacji badania bezpośrednio porównującego BREX z komparatorami konieczne było przeprowadzenie drugiego przeszukania, którego celem była identyfikacja badań dla komparatorów BREX. ■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

W toku prac nad analizą kliniczną powyższy SLR został zaktualizowany przez analityków HTAC (Tabela 3).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla BREX

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK)	x
Interwencja	- Stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem: - breksukabtagen autoleucl (BREX)	x
Komparator	Dowolny lub brak komparatora/grupy kontrolnej	x
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite, - przeżycie wolne od progresji, - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, - jakość życia, - bezpieczeństwo terapii.	x
Metodyka	- Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, - badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), - przeglądy systematyczne <i>Do analizy klinicznej włączano też porównania pośrednie</i>	- opisy pojedynczych przypadków, - opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, - raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL) po niepowodzeniu iBTK	x
Interwencja	Terapia standardowa (SoC, ang. <i>standard of care</i>) składająca się z refundowanych w Polsce schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii* <i>Do analizy klinicznej w pierwszej kolejności kwalifikowano badania dla schematów refundowanych w Polsce, dopuszczano również badania, w których SoC stanowiły schematy objęte i nieobjęte refundacją w Polsce.</i>	x
Komparator	Dowolny lub brak komparatora/grupy kontrolnej	x
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite, - przeżycie wolne od progresji, - odpowiedź na leczenie, - jakość życia, - bezpieczeństwo terapii.	x
Metodyka	- Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, - badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej)	- przeglądy systematyczne - opisy pojedynczych przypadków

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się onkologią, w tym także hematologią oraz badaniami nad chłoniakami m.in.:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*),
 - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
 - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)
 - ASH (*American Society of Hematology*),
 - PLRG (*Polish Lymphoma Research Group*).
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Gilead Sciences),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukiwanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w lutym 2022 roku, a aktualizację przeszukania wykonano w marcu 2025 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1 i A.2.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

innego, niezależnego analityka [REDAKTOWANE]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności badań oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym, wieloośrodkowym badaniom z konsekutywnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto, autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wykorzystano skalę NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (Aneks H.1).

Ocenę wiarygodności badania randomizowanego przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja: 6.2) przez *The Cochrane Collaboration* [7].

Ocena Cochrane pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [8, 9].

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym

uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, wcześniejsze leczenie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (typ i podtyp badania, kierunek badania).

Przegląd systematyczny oceniano przy użyciu skali AMSTAR II [10].

Formularze do ww. skal oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych zostały przedstawione w Aneksie (Aneks H).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez dwóch analityków [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

[REDACTED]

Ekstrakcja danych dotyczących badania dla BREX oraz zestawień jakościowych została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej (oznaczenie publikacji głównych przedstawia) – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

2.5. Analiza wyników

[REDACTED]

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N [%]), natomiast punkty końcowe ciągłe w postaci średniej, o ile nie zaznaczono inaczej. Punkty końcowe zależne od czasu (*time-to-event*), takie jak przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) czy przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) zaprezentowano w postaci median. Przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 365.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1528 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1410 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 72 pozycje bibliograficzne.

W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej zakwalifikowano:

- 1 nierandomizowane badanie II fazy (ZUMA-2) opisane w 17 publikacjach,
- 4 badania obserwacyjne dotyczące efektywności rzeczywistej BREX (7 publikacji),

Ponadto do analizy klinicznej włączono 6 publikacji przedstawiających porównanie pośrednie wyników BREX z badania ZUMA 2 z wynikami dla SoC pochodzącymi z badania obserwacyjnego **SCHOLAR 2** oraz [REDACTED]

Zidentyfikowano także 1 przegląd systematyczny (1 publikacja), w którym przedstawiono porównanie wyników leczenia BREX z leczeniem SoC (Tabela 4, Tabela 5, Rysunek 1).

Tabela 4.
Publikacje włączone do analizy klinicznej dotyczące efektywności klinicznej BREX

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie ZUMA-2			
1.	Wang 2020a*	Publikacja pełnotekstowa	[12]
2.	Wang 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[13]
3.	Wang 2021a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[14]
4.	Wang 2021b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[15]
5.	Wang 2021c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[16]
6.	Kersten 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[17]
7.	Wang 2022	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[18]
	Wang 2023a	Publikacja pełnotekstowa	[19]
8.	Wang 2024	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[20]
9.	Munoz 2022	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[21]
10.	Munoz 2023	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[22]

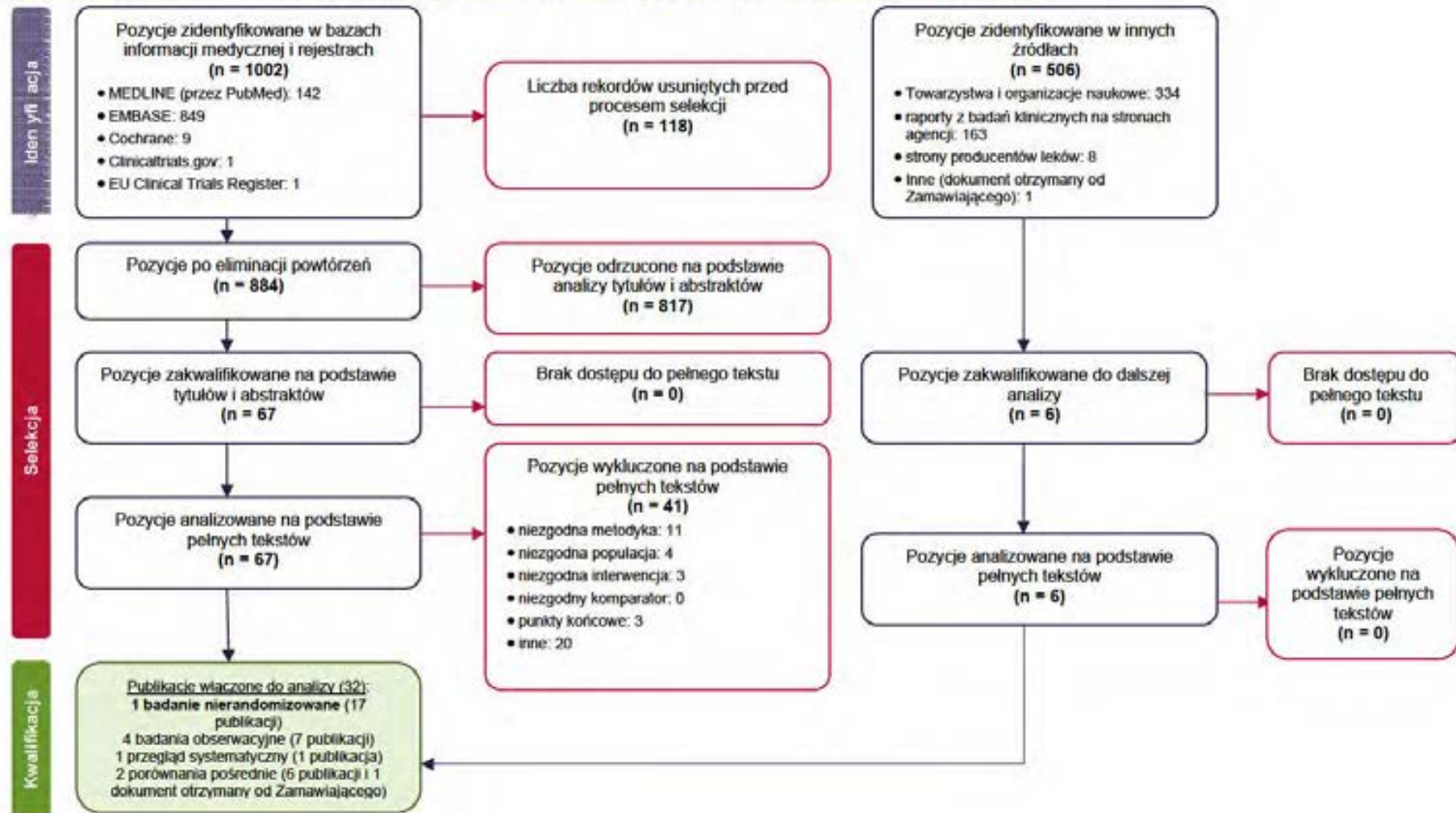
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
11.	Oluwole 2023	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[23]
12.	Pindoria 2023	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[24]
13.	NCT02601313	Raport z clinicaltrials.gov	[25]
14.	Raport EMA EPAR oceniający lek Tecartus		[26]
15.	Raport NICE oceniający lek Tecartus		[27]
16.	Raport FDA oceniający lek Tecartus		[28]
17.			
Porównanie pośrednie pomiędzy BREX i SoC (ZUMA-2 vs SCHOLAR-2)			
18.	Hess 2021a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[29]
19.	Hess 2021b	Doniesienie konferencyjne (poster)	[30]
20.	Hess 2022	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[31]
21.	Hess 2022	Publikacja pełnotekstowa	[32]
22.	Hess 2024a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[33]
23.	Hess 2024b	Publikacja pełnotekstowa	[34]
Przegląd systematyczny			
24.	Wu 2024	Publikacja pełnotekstowa	[35]

* Gwiazdką oznaczono publikację główną do badania.

Tabela 5.
Publikacje włączone do analizy klinicznej dotyczące efektywności rzeczywistej BREX

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie Wang 2023			
1.	Wang 2023b	Publikacja pełnotekstowa	[36]
Badanie Iacoboni 2022			
2.	Iacoboni 2022	Publikacja pełnotekstowa	[37]
3.	Iacoboni 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[38]
Badanie O'Reilly 2024			
4.	O'Reilly 2024	Publikacja pełnotekstowa	[39]
5.	O'Reilly 2022	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[40]
Badanie Nie 2024			
6.	Nie 2024a	Publikacja pełnotekstowa	[41]
7.	Nie 2024b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[42]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji



3.2. Przeszukanie dla komparatora

_____ kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 6 badań (Jain 2018, Martin 2016, McCulloch 2020, Dreyling 2016, MCL-004, Epperla 2017). Dwa badania zostały wykluczone z niniejszej analizy ze względu na nieprawidłową interwencję. W wyniku 2 aktualizacji _____ zidentyfikowano łącznie 3379 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się tytuły. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2728 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 41 pozycji bibliograficznych. W ramach aktualizacji przeszukania zidentyfikowano 3 nowe badania obserwacyjne opisane w 5 publikacjach (McCulloch 2021, Cencini 2021, Rai 2022).

Łącznie kryteria kwalifikacji do niniejszej analizy spełniło 9 badań (1 badanie RCT i 8 badań obserwacyjnych) opisanych w 11 publikacjach (Rysunek 3, Tabela 6). _____

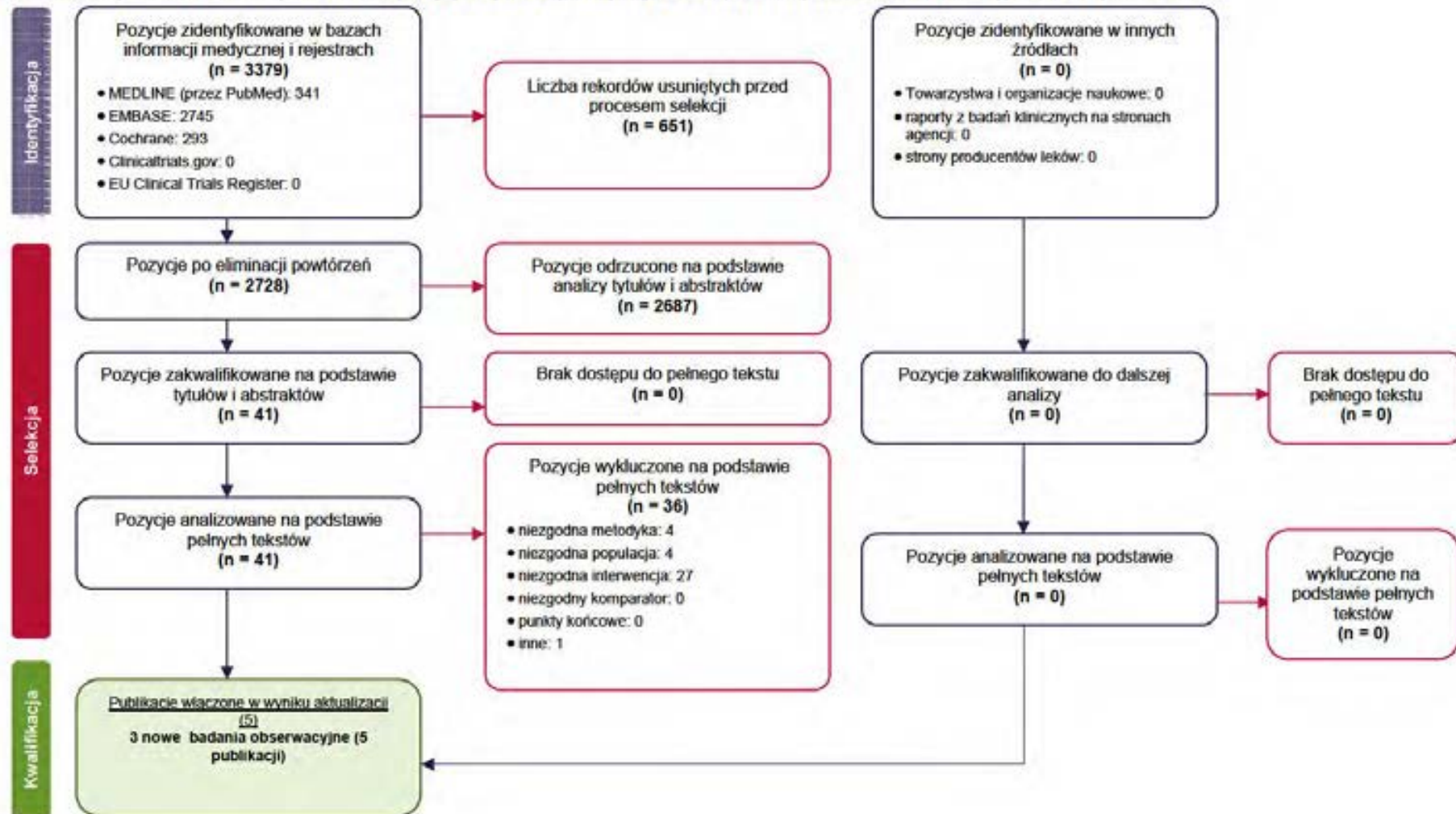
_____ wszystkie 9 prac zakwalifikowano do porównania o charakterze uzupełniającym w formie zestawienia tabelarycznego wyników.

Tabela 6.
Badania włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (SoC)

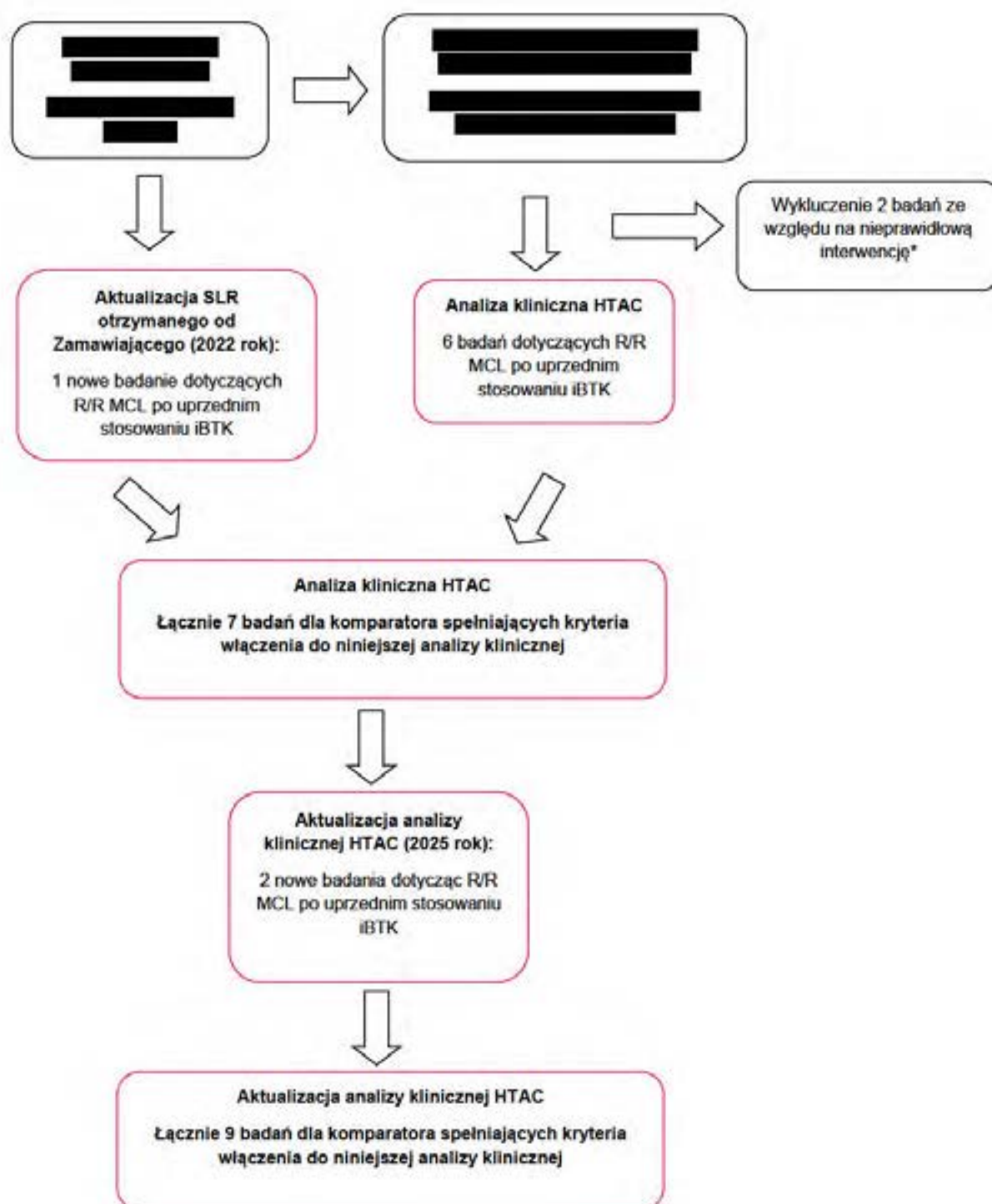
L.p.	Badanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Dreyling 2016	Dreyling 2016	Publikacja pełnotekstowa	[43]
2.	Epperla 2017	Epperla 2017	Publikacja pełnotekstowa	[44]
3.	Jain 2018	Jain 2018	Publikacja pełnotekstowa	[45]
4.	Martin 2016	Martin 2016	Publikacja pełnotekstowa	[46]
5.	MCL-004	Wang 2017	Publikacja pełnotekstowa	[47]
6.	McCulloch 2020	McCulloch 2020	Publikacja pełnotekstowa	[48]
7.	McCulloch 2021*	McCulloch 2021	Publikacja pełnotekstowa	[49]
8.		McCulloch 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[50]
9.	Cencini 2021*	Cencini 2021	Publikacja pełnotekstowa	[51]
10.	Rai 2022*	Rai 2022	Publikacja pełnotekstowa	[52]
		Rai 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[53]

* Odnalezione w przeszukaniu aktualizacyjnym HTAC, włączone do zestawienia jakościowego.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukania aktualizacyjne dla komparatora SoC



Rysunek 3.
Etapy selekcji badań dla komparatora SoC



*Oba badania przedstawione w Aneksie (A.2.2).

3.3. Charakterystyka oraz ocena wiarygodności badań

3.3.1. Badanie ZUMA-2

Badanie ZUMA-2 stanowiło wieloośrodkową, wielokohortową, jednoramienną próbę kliniczną II fazy oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo terapii BREX w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL. Najważniejsze kryteria włączenia do badania ZUMA-2 obejmowały dorosłych pacjentów z MCL z chorobą oporną lub nawrotową (1–5 wcześniej stosowanych schematów leczenia) oraz uprzednio przebytą terapię zawierającą:

- CTH z zastosowaniem antracykliny lub bendamustyny,
- terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 i
- terapię iBTK (ibrutynib lub akalabrutynib).

Z badania wykluczano pacjentów po przebytych przeszczepie allo-SCT.

Badanie ZUMA-2 obejmowało 3 kohorty:

- kohorta 1 – pacjenci po uprzednim leczeniu iBTK, otrzymujący BREX w dawce 2×10^6 limfocytów CAR-T anti-CD19 na kilogram masy ciała;
- kohorta 2 – pacjenci po uprzednim leczeniu iBTK, otrzymujący BREX w dawce $0,5 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anti-CD19 na kilogram masy ciała;
- kohorta 3 – pacjenci nieleczeni iBTK, otrzymujący BREX w dawce 2×10^6 limfocytów CAR-T anti-CD19 na kilogram masy ciała.

Przedmiotem niniejszej analizy są pacjenci z kohorty 1, w której dawkowanie BREX odpowiada dawkowaniu zarejestrowanemu przez EMA, natomiast dawkowanie stosowane w kohorcie 2. nie jest zgodne z zarejestrowanym przez EMA. Pacjenci z kohorty 3. nie są zgodni z populacją docelową analiz HTA, ponieważ nie przebyli oni wcześniej leczenia iBTK.

BREX podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 2×10^6 limfocytów CAR-T anti-CD19 na kilogram masy ciała po zastosowaniu kondycjonowania przed leczeniem w postaci chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej infuzję fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 p.c.. na dobę oraz cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 p.c. na dobę. W okresie poprzedzającym otrzymanie terapii CAR-T dozwolona była terapia pomostowa. Dwóch uczestników badania, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie zostało poddanych ponownej terapii z zastosowaniem BREX.

Do badania włączono łącznie 74 pacjentów, którzy zostali poddani leukaferizie (populacja ITT). W wyniku niepowodzenia produkcji KTE-X19 (3 pacjentów) oraz zgonu z powodu progresji choroby (2 pacjentów), terapii kondycjonującej przed podaniem BREX poddanych zostało 69 pacjentów. Po terapii kondycjonującej, jeden pacjent uznany został za niekwalifikującego się do leczenia, w związku z tym terapia BREX została podana 68 pacjentom stanowiących populację mITT (Rysunek 4).

Mediana wieku wszystkich włączonych do badania ZUMA-2 pacjentów wynosiła 65 lat, a pacjenci płci męskiej stanowili 84% uczestników badania. Bardzo dobry (ECOG = 0) i dobry (ECOG = 1) stan sprawności ogólnej stwierdzono u odpowiednio 65% i 35% uczestników badania. Większość pacjentów (81%) otrzymała co najmniej trzy wcześniejsze linie leczenia. Chorobę nawrotową po ostatniej przyjętej terapii miało 18% pacjentów, natomiast chorobę oporną 40%. U 42% pacjentów zastosowano wcześniej ASCT. Wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjmowali wcześniej terapię iBTK, przy czym większość, bo 84% otrzymywało ibrutynib, 24% otrzymywało akalabrutynib, a 8% otrzymało oba leki. Chorobę nawrotową w wyniku terapii iBTK miało 26% pacjentów, nawrót choroby po zastosowaniu terapii iBTK miało 7% pacjentów, natomiast chorobę oporną na terapię iBTK 62%. Terapię pomostową otrzymało 34% pacjentów. W ramach terapii pomostowej stosowano leczenie ibrutynibem, akalabrutynibem, deksametazonem lub metyloprednizolonem.

Analiza skuteczności została przeprowadzona dla trzech populacji:

- dla wszystkich 74 pacjentów poddanych leukaferizie zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT; *ang. intention to treat analysis*) - w dalszych rozdziałach analizy populacja ta określana była jako „populacja ITT”,
- Dla 68 pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX – w dalszych rozdziałach analizy populacja ta określana była jako „populacja mITT”,
- dla pierwszych 60 pacjentów otrzymujących BREX (PP; *ang. per protocol analysis*), dla których okres obserwacji wynosił co najmniej 7 miesięcy, analizę tych pacjentów określono jako analizę inferencyjną – w dalszych rozdziałach niniejszej analizy populacja ta określana jest jako „populacja PP”.

Badanie ZUMA-2 dla kohorty 1. oraz 2. jest badaniem zakończonym, z kolei ocena w ramach kohorty 3. jest w toku [54, 55]. W jego ramach przeprowadzono 5 analiz. W przypadku pierwszej analizy mediana okresu obserwacji wynosiła 11,6 miesiąca w przypadku populacji ITT i 12,3 mies. w przypadku populacji PP (*cut-off*: 24 lipca 2019 roku). Dla drugiej analizy (*cut-off*: 31 grudnia 2019 roku), mediana okresu obserwacji wynosiła dla 17,5 mies. W przypadku trzeciej analizy mediana okresu obserwacji wyniosła 35,6 mies. (*cut-off*: 24 lipca 2021 roku). W czwartej analizie mediana okresu obserwacji wyniosła 47,5 mies. (*cut-off*: 23 lipca 2022 roku). Dla piątej analizy mediana okresu obserwacji wyniosła ponad 5,5 roku (67,8 mies.; *cut-off*: 1 kwietnia 2024 roku).

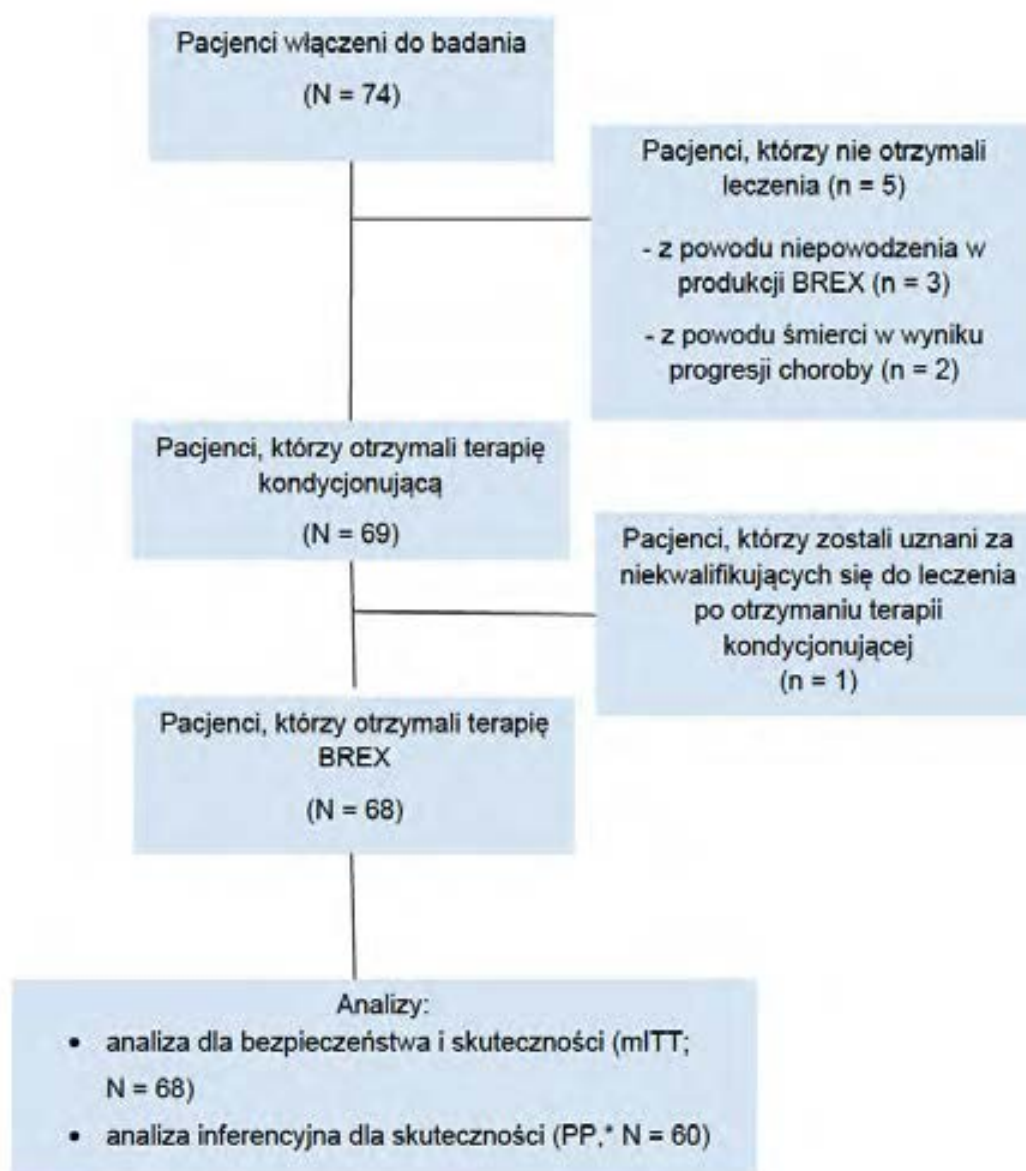
Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniony przez Niezależny Komitet Przeglądu Radiologicznego (IRRC; *ang. Independent Radiology Review Committee*) zgodnie z klasyfikacją Lugano. Drugorzędownymi punktami końcowymi były czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (BOR) oraz odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (ORR) oceniona zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej 2007 (IWG, *ang. International Working Group*). Ponadto oceniana była minimalna choroba resztkowa, bezpieczeństwo, jakość życia oraz poziomy komórek CAR-T we krwi i cytokin w surowicy.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT; *ang. modified intention to treat, mITT*).

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono za pomocą skali NICE i oceniono je na 7 punktów w 8-punktowej skali. Ocena badania została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Sponsorem badania była firma Kite, Gilead Company.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania ZUMA-2 przedstawiono w Aneksie (B.1, Aneks D).

Rysunek 4.
Schemat przepływu pacjentów w badaniu ZUMA-2



Dane pochodzą z publikacji Wang 2020.

*60 pierwszych pacjentów, u których okres obserwacji wyniósł 7 miesięcy.

3.4. Analiza homogeniczności badań

3.4.1. Porównanie badania ZUMA-2 i SCHOLAR-2

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ

Charakterystyka pacjentów włączonych do obu badań była zbliżona pod względem wieku oraz płci. W badaniu SCHOLAR-2 średnia wieku pacjentów wynosiła 69,5 roku, a płeć męska stanowiła 72%, natomiast w badaniu ZUMA-2 średnia wieku pacjentów wynosiła 63,2 roku, a płeć męska stanowiła 84%. W obu badaniach stopień sprawności ECOG wynosił 0 bądź 1, przy czym w badaniu ZUMA-2 większość (65%) stanowili pacjenci z ECOG równym 0, a w badaniu SCHOLAR-2 proporcja pacjentów z ECOG 0 i ECOG 1 rozkładała się mniej więcej równomiernie (45% i 55%). W badaniu ZUMA-2 niemal wszyscy pacjenci charakteryzowali się chorobą o znacznym zaawansowaniu tj. w stadium III–IV (97% pacjentów). Natomiast w badaniu SCHOLAR-2 takich pacjentów było 82%.

W badaniu SCHOLAR-2 odsetek pacjentów po wcześniejszym ASCT stanowił 37%, a 60% chorych przyjęło ≥ 3 wcześniejsze linie leczenia. W badaniu ZUMA-2 pacjenci po wcześniejszym ASCT stanowili 43% i w porównaniu z badaniem SCHOLAR-2 byli poddani większej liczbie linii leczenia - ponadto 81% pacjentów przyjęło ≥ 3 wcześniejsze linie (Tabela 7). Analiza składu terapii jaką stosowali pacjenci w badaniu SCHOLAR-2 pozwala zauważyć, że u większości pacjentów (60%) stosowano schematy, które są w Polsce objęte refundacją lub opierają się na substancjach objętych refundacją (Tabela 15).

Badanie ZUMA-2 jest badaniem o bardzo dobrej jakości ocenionej wg skali NICE. Badanie to zdobyło 7/8 punktów, natomiast badanie SCHOLAR-2 zostało ocenione jedynie na 5 punktów w ośmiostopniowej skali NICE.

PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTOSOWANIEM

W publikacji pełnotekstowej Hess 2024b [34] przedstawiono zaktualizowane względem doniesień konferencyjnych Hess 2021 ([29, 30], Tabela 36, Wykres 5) wyniki porównania pośredniego BREX z SoC. Szacowana skuteczność kliniczna BREX pochodzi z badania ZUMA-2, a dane dotyczące skuteczności SoC zebrano w ramach retrospektywnego, obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania obserwacyjnego (SCHOLAR-2). Ramię SoC skonstruowano w taki sposób, aby ściśle odpowiadała pacjentom włączonym do badania ZUMA-2 (pacjenci z ECOG 0-1 i co najmniej 12-miesięczną obserwacją od rozpoczęcia aktywnej terapii po zastosowaniu iBTK). Jako punkt odniesienia przeprowadzono porównanie naiwne (nieskorygowane). Następnie w celu skorygowania nierównowagi czynników prognostycznych w obu populacjach przeprowadzono trzy odrębne porównania z zastosowaniem odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW; ang. *inverse*

probability weighting), regresji wieloczynnikowej (MVR; ang. *multivariable regression*)¹ oraz tzw. metody „doubly robust”. W porównaniu pośrednim Hess 2024b przedstawiano odrębnie wyniki dla populacji ITT, mTT i PP z badania ZUMA-2. Dodatkowo przedstawiono 2 scenariusze porównań dla badania SCHOLAR-2 – z uwzględnieniem całej populacji badania, która spełniała kryteria włączenia do badania ZUMA-2 (populacja *initial line*; IL) oraz dodatkowy uwzględniający podgrupę pacjentów z badania SCHOLAR-2, którzy rozpoczęli leczenie po iBTK w zbliżonym okresie do okresu trwania rekrutacji do badania ZUMA-2 tj. od 1 listopada 2015 do 31 lipca 2018 roku (populacja *period-prevalence*). Jak zaznaczyli autorzy pracy Hess 2024b podstawową analizę stanowiło porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą IPW uwzględniające populację mTT badania ZUMA-2 i populację IL badania SCHOLAR-2 (Rysunek 5).

Rysunek 5.

Metodyka porównania pośredniego z dostosowaniem dla porównania pośredniego BREX vs SoC (na podstawie SCHOLAR-2)

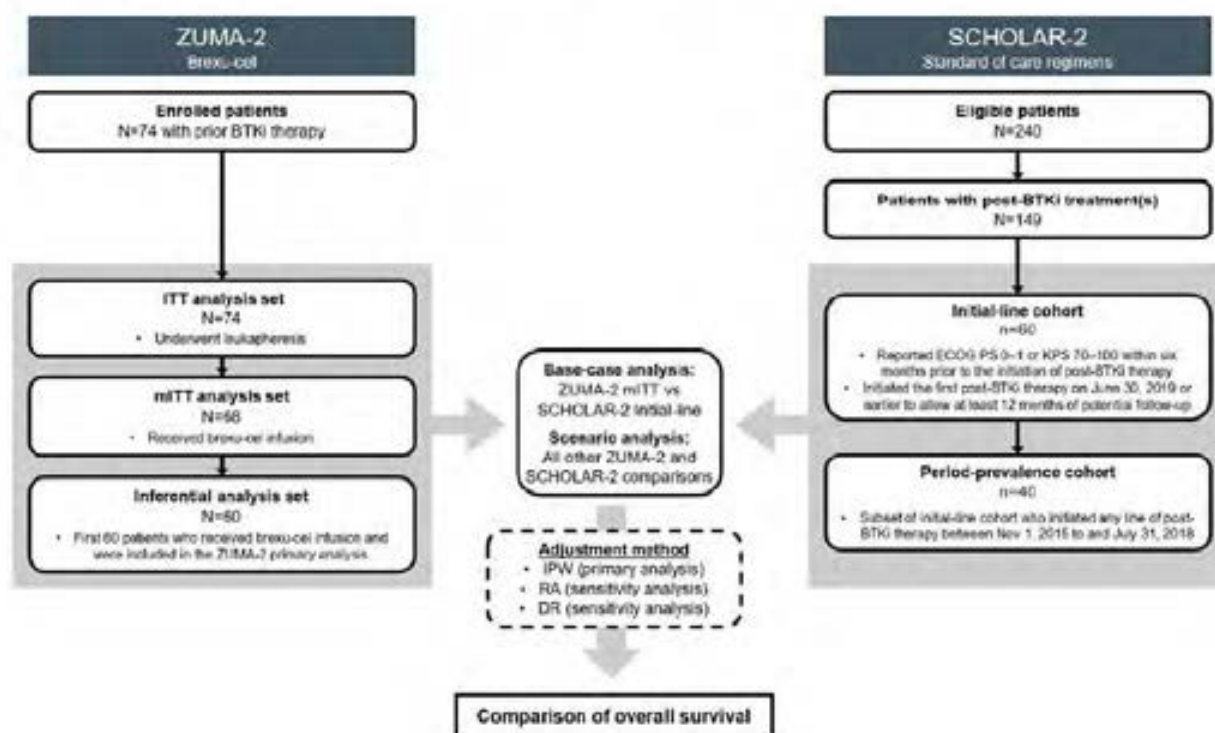


Tabela 7.

Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i SCHOLAR-2 odnośnie do charakterystyki pacjentów

Cecha pacjentów		BREX	SoC	
		ZUMA-2	SCHOLAR-2 ^a	SCHOLAR-2 ^b (aktualizacja) [#]
Liczebność grupy		68	59	60
Wiek pacjentów	Mediana (zakres)	65 (38–79)	63 (45–88)	bd

¹W publikacji Hess 2024 określono tę metodę jako dostosowanie metodą regresji (ang. *Regression adjustments*), ale w opisie tej metody doprecyzowano, że była to regresja wielozmienna.

Cecha pacjentów		BREX	SoC	
		ZUMA-2	SCHOLAR-2 ^a	SCHOLAR-2 ^b (aktualizacja) [#]
w latach	Średnia (SD)	63,2 (7,9) ^b	bd	69,5 (9,5)
Płeć męska, %		84%	73%	72%
ECOG, %	0	65%	46%	45%
	1	35%	54%	55%
Stadium zaawansowania choroby, %	I–II	3% ^a	18%	18%
	III–IV	97% ^a	82%	82%
Liczba wcześniejszych linii leczenia	Mediana (zakres)	3 (1–5)	3 (1–6)	3 (1–6)
	≥3 linie (%)	81%	59%	60%
Poprzednie leczenie	ASCT	43%	36%	37%
	iBTK ogółem	100%	100%	100%

a) Dane pochodzą z publikacji Hess 2021b.

b) Dane pochodzą z publikacji Hess 2024b.

a) Dane dotyczące 60 pacjentów z badania ZUMA-2.

W publikacji pełnotekstowej Hess 2024b przedstawiono wyniki zaktualizowane względem doniesień konferencyjnych Hess 2021.

3.4.2. Porównanie badania ZUMA-2 i badań dla SoC

oraz w zestawieniu jakościowym

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ

Prawie wszystkie z 9 zidentyfikowanych badań dla SoC było próbami retrospektywnymi. Wyjątek stanowiło prospektywne, randomizowane badanie Dreyling 2016. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji pacjentów uczestniczących w badaniu ZUMA-2 wynosiła 67,8 miesiąca. W badaniach dotyczących SoC mediana okresu obserwacji wynosiła od 13 do 38 miesięcy. Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono z użyciem skali NICE. Wiarygodność badań dla SoC była oceniona jako niska, umiarkowana lub wysoka (zakres uzyskiwanych punktów w 8-punktowej skali NICE wynosił od 3 do 7 punktów). Natomiast w badaniu ZUMA-2 wiarygodność oceniona w skali NICE była wysoka i wynosiła 7 punktów (Tabela 8).

Podobnie jak w przypadku badania ZUMA-2 populację docelową w badaniach dla SoC stanowili starsi pacjenci, w większości mężczyźni. Mediana wieku pacjentów z badania ZUMA-2 wynosiła 65 lat, natomiast w badaniach dla SoC wynosiła od 61 do 71 lat. Wszyscy pacjenci włączeni do badania ZUMA-2 byli w stanie ogólnej sprawności wg ECOG wynoszącej 0 lub 1. Spośród 3 badań dla SoC raportujących stan sprawności, w 2 (McCulloch 2020 i McCulloch 2021) większość pacjentów charakteryzowała się stopniem sprawności ECOG w stopniu ≤1. W badaniu MCL-004 nieco ponad połowa pacjentów miała stan sprawności wg ECOG równy 2–4. W badaniu ZUMA-2 86% pacjentów

miało IV stopień zaawansowania choroby. W przypadku badań dla SoC informację o stopniu zaawansowania choroby podano jedynie w badaniu McCulloch 2020, w którym wszyscy pacjenci charakteryzowali się stopniem zaawansowania III lub IV. Mediana uprzednich linii leczenia pacjentów włączonych do badania ZUMA-2 wynosiła 3. Tylko w 2 badaniach dla SoC tj. w badaniu Jain 2018 i MCL-004 podano informację o medianie uprzednich linii leczenia. Mediana ta wynosiła odpowiednio 3 i 4. W 5 badaniach dla SoC stosowanym iBTK był wyłącznie IBR. W badaniu McCulloch 2020 podobnie jak w badaniu ZUMA-2 IBR był stosowany u ponad 80% pacjentów (Tabela 9).

Spośród 9 badań dla SoC stosowanego po iBTK, w większości (Martin 2016, Jain 2018, Dreyling 2016, Epperla 2017, McCulloch 2021, Rai 2022, Cencini 2021) stosowano różne schematy chemioterapii, przy czym przeważały schematy z zastosowaniem rytuksymab, bendamustyny oraz lenalidomidu. W badaniu McCulloch 2020 wszyscy pacjenci stosowali schemat R-BAC, a w badaniu MCL-004 schematy oparte na lenalidomidzie. W badaniach dla SoC nie raportowano czasu trwania leczenia stosowanymi schematami (Tabela 10).

We wszystkich badaniach dla SoC, z wyjątkiem Rai 2022, dostępne były wyniki w postaci odsetka ogólnych odpowiedzi na leczenie. W 3 badaniach (Epperla 2017, Martin 2016 i MCL-004) do oceny ORR stosowano kryteria IWG z 2007 roku. W badaniu McCulloch 2020 podobnie jak w ZUMA-2 stosowano kryteria Lugano. W 6 badaniach dla SoC dostępne były wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w postaci median (Jain 2018, McCulloch 2020, McCulloch 2021, Rai 2022, Cencini 2021). Jednocześnie w przypadku tych badań (poza Cencini 2021) dostępne były Krzywe Kapłana-Meiera (krzywe K-M) dla OS. Tylko w przypadku jednego badania (McCulloch 2020) dostępny był wynik dla przeżycia wolnego od progresji choroby w postaci mediany (Tabela 11, Tabela 12).

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do metodyki

Charakterystyka	ZUMA-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Typ badania	Kliniczne, jednoramienne	Kliniczne, badanie randomizowane	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne
Mediana okresu obserwacji; mediana	• IA1: 12,3 mies. • IA2: 17,5 mies.	bd	bd	38 mies.	bd	18 mies.	13 mies.	bd	bd	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• ORR • DOR, • PFS, • OS, • MRD, • bezpieczeństwo, • jakość życia.	• ORR, • OS, • DOR, • TTNT, • bezpieczeństwo, • biomarkery, • farmakokinetyka	• ORR • DOR, • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite (OS),	• OS, • Ocena histopatologiczna	• OS	• OS • PFS • ORR	• PFS • OS • ORR	• ORR • DOR, • Bezpieczeństwo	• OS • ORR • Bezpieczeństwo	• OS • ORR
Ocena wiarygodności (NICE)	7/8	Ocena RoB2: niskie ryzyko błędów systematycznych	4/8	3/8	4/8	4/8	4/8	5/8	6/8	7/8

ND – nie dotyczy

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do populacji

Charakterystyka	ZUMA-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Liczebność grupy	74	bd	29	36	73	36	42	58	137	14
Wiek w latach, mediana (zakres)	65 (38–79)	bd	bd	69 (35–86)	bd	61 (41–77)	70 (44–85)	71 (50–89)	bd	bd

Charakterystyka		ZUMA-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Płeć męska (%)		84%	bd	bd	bd	bd	81%	bd	76%	bd	bd
Status ECOG (%)	0	64%	bd	bd	bd	bd	80%	89%	48%	bd	bd
	1	36%	bd	bd	bd	bd				bd	bd
Stan zaawansowania choroby		IV: 86%	bd	bd	bd	bd	III-IV: 100%	bd	bd	bd	bd
Liczba poprzednich terapii; mediana (zakres)		3 (1-5)	bd	bd	3 (1-11)	bd	2 (1-6)	Bd ^b	4 (1-13)	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)	IBR	84%	100%	100%	bd	100%	86%	100%	100%	100%	100%
	AKA	24%	bd	nd	bd	nd	6%	nd	nd	bd	bd
	Inne	8%*	bd	nd	bd	nd	8%	nd	nd	bd	bd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	42%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Oporność na poprzednią terapię	39%	bd	bd	Ogółem: 95%		bd	bd	bd	bd	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	19%	bd	bd			bd	bd	bd	bd	bd
Czas trwania terapii IBTK		bd	14,6 mies.	bd	7,6 mies.	4,7 mies.	bd	12 mies. (1-28)	4,3 mies. (0,5-48)	bd	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na IBTK (%)	Ogółem	100%	bd	100%	Ogółem: 80	bd	bd	bd	100%	bd	bd
	Oporność na IBTK	62%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	43%	bd	bd
	Nawrót w czasie terapii IBTK	27%	bd	50%	bd	bd	bd	bd	40%	bd	bd
	Nawrót po terapii IBTK	7%	bd	35%	bd	bd	bd	62%		bd	bd

Charakterystyka	ZUMA-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Brak możliwości zastosowania iBTK z powodu zdarzeń niepożądanych	4%	bd	8%	bd	2%	bd	bd	10%	bd	bd

a) Stosowano zarówno IBR i AKALA,

b) Wszyscy pacjenci otrzymywali 2 wcześniejsze linie leczenia.

Tabela 10.

Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do stosowanych interwencji

Charakterystyka	ZUMA-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Stosowane schematy leczenia po terapii IBTK (%)	BREX	• rytuksymab • bendamustyna • cyklofosfamid	• oparte na lenalidomidzie: 41% • oparte na bendamustynie: 21% • oparte na bortezomibie: 34%	R-HCVAD: 17% Terapie bazujące na bendamustynie: 14% Terapie bazujące na lenalidomidzie: 11% Terapie bazujące na Bortezomibie: 8% R-CHOP: 8% R-ESHAP + alloSCT: 3% LR-P: 6% PI3K inhibitor: 3%	• rytuksymab – 50% • lenalidomid – 26% • cytarabina – 18% • bendamustyna – 16% • bortezomib – 10% • antracyklina – 7% • inhibitor PI3K – 5%	R-BAC	• R-BAC – 55% • oparte na rytuksymabie – 14% • R-CHOP – 5% • DECC – 5% • FCR: 5% • PEP-C – 2% • R-DHAP – 2% • R-IVE – 2% • VR-CAP – 2%	• Lenalidomid, • Lenalidomid + rytuksymab, • lenalidomid + inne	• BR (16%), • Monoterapia bendamustyną (7%), • VR-CAP (7%), • Monoterapia etopozydem (4%), • R-THP-COP (3%), • Cytarabina z metotreksatem (2%), • Rytuksymab (2%), • Cyklofosfamid + doksonubicyna + etopozyd + rytuksymab + VCR (2%), • Cisplatyna + gemcytabina + rytuksymab (2%)	• bortezomib (21% jako monoterapia; wraz z rytuksymabem lub bendamustyną, po 7%), • lenalidomid, R-BAC i BR (po 14%), • (KRD), weneotoks, rytuksymab i chlorambucyl, cytarabinę w wysokich dawkach, R-COMP (po 7%)

Charakterystyka	ZUMA-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Okres leczenia; mediana (zakres)	Jednorazowe podanie KTE-X19 w dawce 2x10 ⁹ CAR T na kilogram masy ciała. Hospitalizacja po wlewie była wymagana do 7 dnia.	bd	bd	nd	bd	Cykl leczenia R-BAC podawany dożylnie co 4 tygodnie.	bd	bd	bd	bd

Tabela 11.
Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do dostępności punktów końcowych

Punkt końcowy	ZUMA-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana	NR	x	x	√	√	√	x	√	√
	Krzywa K-M	√	x	x	√	√	√	x	√	x
Przeżycie wolne od progresji	Mediana	√	x	x	x	NR	√	x	x	x
	Krzywa K-M	√	x	x	x	x	√	x	x	x
ORR	√	√	√	√	√	√	x	√	x	√

Krzywa K-M – krzywa Kaplana-Meiera.

Tabela 12.
Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do definicji punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego									
	ZUMA-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od otrzymania BREX do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	bd	Przeżycie po niepowodzeniu leczenia IBR	Czas od daty zaprzestania leczenia IBR do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub daty ostatniej obserwacji	Czas od daty zaprzestania leczenia IBR do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniej daty, w której posiadano informację, że pacjent żyje	Czas od otrzymania R-BAC do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od daty zaprzestania leczenia IBR do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	bd	bd	Czas od pierwszego dnia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniego okresu obserwacji
Przeżycie wolne od progresji	Czas od otrzymania BREX do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	bd	bd	bd	Czas od daty zaprzestania IBR do progresji w ocenie badacza, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniej daty, w której badacz posiadał informację, że u pacjenta nie występuje progresja	Czas od pierwszego dnia terapii R-BAC do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od pierwszego dnia terapii do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub daty ostatniej obserwacji bez wystąpienia progresji	bd	bd	Czas od pierwszego dnia leczenia do progresji choroby, nawrotu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniego okresu obserwacji
ORR	• ocena niezależnego komitetu, (klasyfikacja Lugano^{a)}), • ocena badacza (kryteria IWG 2007)	bd	Ocena badacza, kryteria IWG 2007	bd	Ocena badacza, kryteria IWG	Klasyfikacja Lugano	bd	Ocena badacza, kryteria IWG 2007	bd	bd

a) Ocena ORR jako pierwszorzędowego punktu końcowego.

Tabela 13.

Ocena homogeniczności badań SCHOLAR-2 i badań dla SoC [REDAKTOWANE] odnośnie do metodyki

Charakterystyka	SCHOLAR-2	Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	MCL-004
Typ badania	Obserwacyjne, retrospektywne	Kliniczne, badanie randomizowane	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne
Mediana okresu obserwacji; mediana	• 27,6 mies.	bd	bd	38 mies.	bd	18 mies.	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• OS	• ORR, • OS, • DOR, • TTNT,, • bezpieczeństwo, • biomarkery, • farmakokinetyka	• ORR • DOR, • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite (OS),	• OS, • Ocena histopatologiczna	• OS	• OS • PFS • ORR	• ORR • DOR, • Bezpieczeństwo
Ocena wiarygodności (NICE)	5/8	Ocena RoB2: niskie ryzyko błędu systematycznego	4/8	3/8	4/8	4/8	5/8

ND – nie dotyczy

Tabela 14.

Ocena homogeniczności badań SCHOLAR-2 i badań dla SoC [REDAKTOWANE] odnośnie do populacji

Charakterystyka	SCHOLAR-2		Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	MCL-004
	Na podstawie abstraktu Hess 2021a	Aktualizacja na podstawie publikacji Hess 2024b						
Liczebność grupy	59	60	bd	29	36	73	36	58
Wiek w latach, mediana (zakres)	63 (45–88)	Średnia (SD) :69,5 (9,5)	bd	bd	69 (35–86)	bd	61 (41–77)	71 (50–89)
Płeć męska (%)	73%	72%	bd	bd	bd	bd	81%	76%
Status ECOG (%)	0	46%	bd	bd	bd	bd	80%	48%
	1	54%	bd	bd	bd	bd		
Stan zaawansowania choroby	III–IV: 82%	III–IV: 82%	bd	bd	bd	bd	III–IV: 100%	bd

Charakterystyka		SCHOLAR-2		Dreyling 2016	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	MCL-004
		Na podstawie abstraktu Hess 2021a	Aktualizacja na podstawie publikacji Hess 2024b						
Liczba poprzednich terapii; mediana (zakres)		3 (1–6)	3 (1–6)	bd	bd	3 (1–11)	bd	bd	4 (1–13)
Wcześniejsza terapia (%)	IBR	bd	95%	100%	100%	bd	100%	86%	100%
	AKA	bd	5%	bd	nd	bd	nd	6%	nd
	Inne	bd	0%	bd	nd	bd	nd	8%	nd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd	bd	bd	bd	Ogółem: 95%	bd	bd	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd	bd	bd	bd		bd	bd	bd
Czas trwania terapii iBTK		bd	11,8 mies.	14,6 mies.	bd	7,6 mies.	4,7 mies.	bd	4,3 mies.(0,5–48)
Choroba nawrotowa lub oporna na iBTK (%)	Ogółem	bd	bd	bd	100%	Ogółem: 80	bd	bd	100%
	Oporność na iBTK	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	43%
	Nawrót w czasie terapii iBTK	bd	bd	bd	50%	bd	bd	bd	40%
	Nawrót po terapii iBTK	bd	bd	bd	35%	bd	bd	bd	
	Brak możliwości zastosowania iBTK z powodu zdarzeń niepożądanych	bd	bd	bd	8%	bd	2%	bd	10%

a) Stosowano zarówno IBR i AKALA

Schemat	SCHOLAR-2	Badania dla SoC [REDACTED] (%)	
	N = 60*	Jain 2018, Martin 2016, McCulloch 2020	Wszystkie badania włączone [REDACTED]
IBR + rytuksymab	2%	x	x
Tinostamustyna	2%	x	x
SUMA (opcje refundowane)	60%	65%	59%
SUMA (opcje nierefundowane)	38%	12%	23%
Brak info o schematach, konkretnym leczeniu	2% (inne leczenie)	23%*	18%*

a) Dane pochodzą z publikacji Hess 2024b.

b) Do grupy wliczono odsetek pacjentów stosujących schematy określone w badaniu jako oparte na bendamustynie oraz konkretne schematy w skład, których wchodziła bendamustyna.

c) Do grupy wliczono odsetek pacjentów stosujących schematy określone w badaniu jako oparte na lenalidomidzie oraz konkretne schematy w skład, których wchodził lenalidomid.

d) Do grupy wliczono odsetek pacjentów stosujących schematy określone w badaniu jako oparte na bortezomibie oraz konkretne schematy w skład, których wchodził bortezomib.

e) Podano informację o stosowaniu np. rytuksymab, schematu R-CHOP, ale nie podano odsetka pacjentów stosujących tego typu leczenia.

CD20/CD30 – przedstawiciel leków z grupy przeciwciał bispecyficznych; GMALL NHL 2002 – protocol chemioterapii naprzemienniej zawierający subsytancje nierefundowane jak np. windezyna, R-BVD – rytuksymab + bendamustyna + bortezomib + deksametazon; VR-CAP – bortezomib + rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + prednizon;

4. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji

4.1. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX w ponad 5-letnim okresie obserwacji wyniosła 46,5 mies. (Tabela 16, Wykres 1). Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym z badania ZUMA-2 w 36. miesiącu obserwacji wyniosły dla populacji ITT 63%, a dla populacji PP 69%. Dla populacji mITT estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w 60. miesiącu obserwacji wyniósł 39% (Tabela 17).

Przeżycie całkowite w badaniu ZUMA-2 zostało określone również w subpopulacjach. Podgrupy wyodrębniono w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie. W populacji PP w podgrupie pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR) mediana nie została osiągnięta, natomiast w podgrupie pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR) wyniosła 19,9 mies. W populacji mITT mediany przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z CR i PR wyniosły odpowiednio 60,2 mies. i 16,3 mies. (Tabela 18, Wykres 1).

Tabela 16.
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Populacja ITT		
11,6 mies.	74	NR [21,1; NE]
17,5 mies. ^a	74	NR [24,6; NE]
36,5 mies. ^b	74	47,4 mies. [bd]
Populacja mITT		
35,6 mies. ^b	68	46,6 mies. [24,9; NE]
67,8 mies. ^d	68	46,5 mies. [24,9; 60,2]
Populacja PP		
12,3 mies.	60	NR [24,0; NE]
17,5 mies. ^c	60	NR [NE; NE]

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

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

Populacja PP – określona zgodnie z protokołem badania analiza, uwzględniająca pierwszych 60 pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 7 miesięcy.

a) Dane pochodzą z raportu EMA [26].

b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2023a [19].

c) Dane pochodzą z publikacji Wang 2021b.

d) Dane pochodzą z publikacji Wang 2024 [20].

Tabela 17.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Czas pomiaru ^a	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Populacja ITT		
3 mies.	74	92% [83; 96]
6 mies.	74	84% [73; 90]
12 mies.	74	77% [65; 85]
18 mies.	74	70% [57; 79]
24 mies.	74	66% [53; 77]
30 mies. ^b	74	56% [bd]
36 mies.	74	63% [48; 75]
Populacja mITT^a		
60 mies.	68	39% [27; 50]
Populacja PP		
3 mies.	60	95% [85; 98]
6 mies.	60	87% [75; 93]
12 mies.	60	83% [71; 91]
18 mies.	60	76% [63; 85]
24 mies.	60	69% [53; 80]
36 mies.	60	69% [53; 80]

Dane pochodzą z raportu EMA [26] (cut-off: 31 grudnia 2019 r.).

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

Populacja PP – określona zgodnie z protokołem badania analiza, uwzględniająca pierwszych 60 pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 7 miesięcy.

a) W przypadku populacji ITT czas liczony od włączenia do badania, a w przypadku populacji PP od otrzymania BREX.

b) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024 [56]. Mediana okresu obserwacji: 67,8 mies.

c) Dane pochodzą z publikacji Wang 2023a [19]. Mediana okresu obserwacji: 36,5 mies.

Tabela 18.

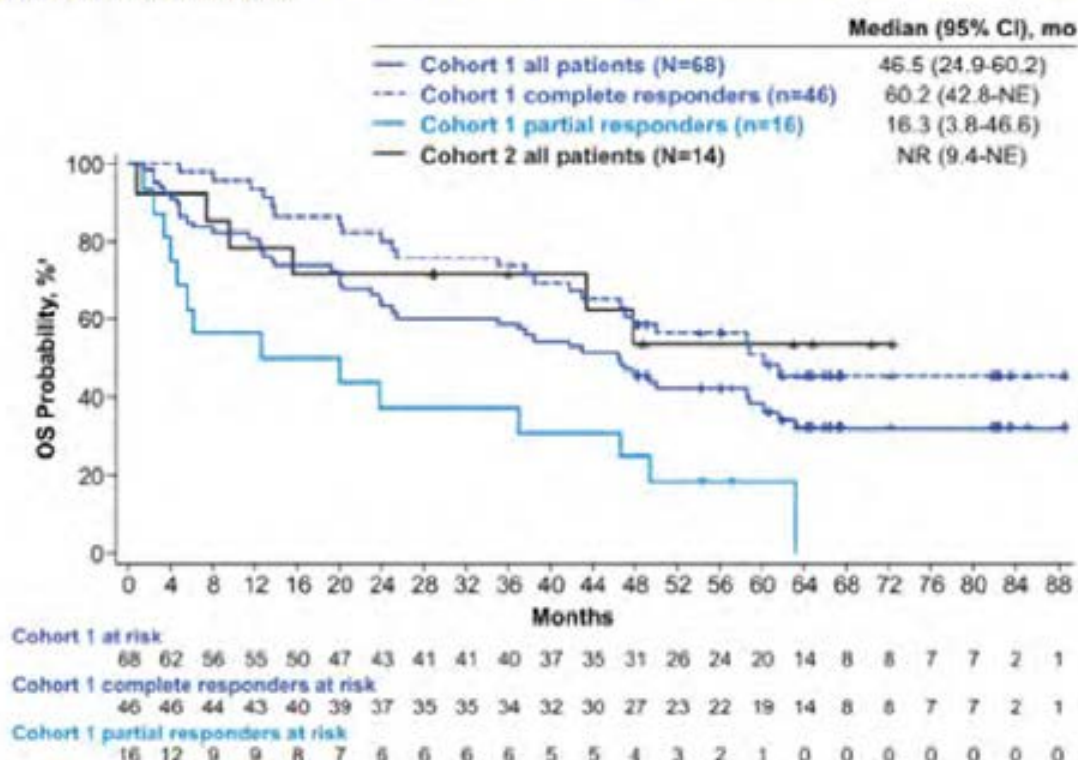
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie

Populacja	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Populacja PP	12,3 mies.	60	CR: NR [NE; NE]
			PR: 19,9 mies. [3,8; NE]
			NR: 8,5 mies. [3,0; 12,3]
Populacja mITT ^a	67,8 mies.	68	CR: 60,2 mies. [42,8; NE]
			PR: 16,3 mies. [3,8; 46,6]

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024 [56].

Wykres 1.

Przeżyte całkowite (OS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 – wyniki dla 5-letniego okresu obserwacji



Źródło grafiki: poster konferencyjny Wang 2024 [56]. Mediana okresu obserwacji: 67,8 mies. Kohorta 1 stanowi populację docelową niniejszej analizy.

4.2. Progresja choroby

Dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 67,8 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali BREX wyniosła w ocenie badacza 25,3 mies. (Tabela 19, Wykres 2). Estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w 33. miesiącu od włączenia do badania w populacji ITT wyniósł 43, a w populacji PP 50%. W 54. miesiącu, w populacji mITT odsetek bez zdarzenia tj. bez progresji choroby wyniósł 32% (Tabela 20).

Tabela 19.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Mediana okresu obserwacji	Ocena	N	Mediana [95% CI]
Populacja ITT			
11,6 mies.	Niezależna komisja	74	NR [9,9; NE]
17,5 mies. ^a	Niezależna komisja	74	16,2 [9,9; NE]
35,6 mies. ^d	bd	74	24,0 mies. [bd]
Populacja mITT			
35,6 mies. ^b	bd	68	25,8 mies. [9,6; 47,6]
67,8 mies. ^c	Badacz	68	25,3 mies. [12,7; 46,6]

Mediana okresu obserwacji	Ocena	N	Mediana [95% CI]
Populacja PP			
12,3 mies.*	Niezależna komisja	60	NR [9,2; NE]
17,5 mies.*	Niezależna komisja	60	NR [9,6; NE]
12,3 mies.	Badacz	60	NR [10,2; NE]

NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimated); NR – nie osiągnięto (ang. not reached); Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

Populacja PP – określona zgodnie z protokołem badania analiza, uwzględniająca pierwszych 60 pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 7 miesięcy.

a) Dane pochodzą z raportu EMA [26].

b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2022 [18].

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024 [56].

d) Dane pochodzą z publikacji Wang 2023a [19].

Tabela 20.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Czas pomiaru ^a	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Populacja ITT		
3 mies.	74	87% [77; 93]
6 mies.	74	76% [64; 84]
9 mies.	74	63% [51; 73]
12 mies.	74	57% [44; 67]
15 mies.	74	55% [42; 66]
18 mies.	74	49% [35; 61]
33 mies.	74	43% [27; 58]
Populacja mITT^b		
54 mies.	68	32% [20,0; 44,2]
Populacja PP		
3 mies.	60	86% [74; 93]
6 mies.	60	77% [63; 86]
9 mies.	60	71% [57; 81]
12 mies.	60	62% [48; 73]
15 mies.	60	59% [45; 71]
18 mies.	60	55% [40; 68]
33 mies.	60	50% [34; 65]

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

Populacja PP – określona zgodnie z protokołem badania analiza, uwzględniająca pierwszych 60 pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 7 miesięcy.

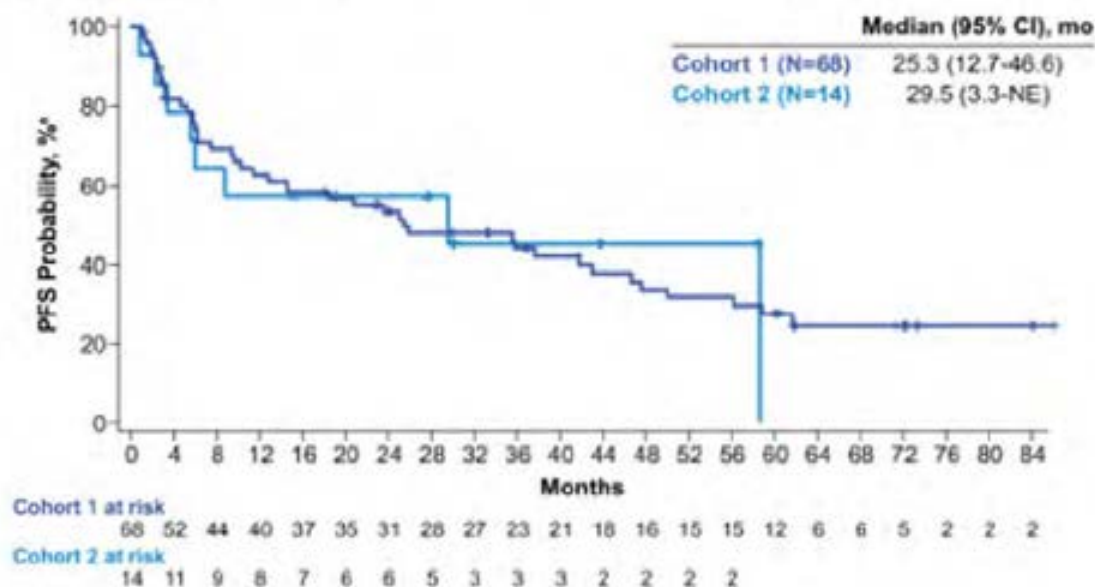
Dane pochodzą z raportu EMA [26] (cut-off 31 grudnia 2019 r.).

a) W przypadku populacji ITT czas liczony od włączenia do badania, a w przypadku populacji PP od otrzymania BREX.

b) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024 [56].

Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 (populacja mITT)



* For assessment: NE, not estimable; PFS, progression-free survival

Źródło grafiki: poster konferencyjny Wang 2024 [56]. Kohorta 1 stanowi populację docelową niniejszej analizy.

4.3. Odpowiedź na leczenie

Dane z okresu obserwacji, którego mediana wyniosła prawie 3 lata wskazują, że w populacji pacjentów, którzy otrzymali BREX odsetek ORR wyniósł aż 91%, u 68% pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, a u 24% wystąpiła odpowiedź częściowa (Tabela 21, Wykres 3). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła ponad 2 lata w populacji mITT oraz 3 lata w populacji PP (Tabela 22, Wykres 4).

Tabela 21.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Populacja ITT^a		
ORR	11,6 mies.	63/74 (85%)
CR	11,6 mies.	44/74 (59%)
PR	11,6 mies.	19/74 (26%)
SDi	11,6 mies.	3/74 (4%)
PD	11,6 mies.	2/74 (3%)
Populacja mITT^b		
ORR	35,6 mies.	62/68 (91%)
CR	35,6 mies.	46/68 (68%)
PR	35,6 mies.	16/68 (24%)
SDi	35,6 mies.	3/68 (4%)

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
PD	35,6 mies.	3/68 (4%)
Populacja PP		
ORR	12,3 mies.	56/60 (93%)
	17,5 mies.	55/60 (92%)*
CR	12,3 mies.	40/60 (67%)*
	17,5 mies.	40/60 (67%)
PR	12,3 mies.	16/60 (27%)
SDi	12,3 mies.	2/60 (3%)

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferzie.

Populacja PP – określona zgodnie z protokołem badania analiza, uwzględniająca pierwszych 60 pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 7 miesięcy.

a) Dane pochodzą z raportu EMA [26].

b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2023a [19].

c) Dane pochodzą z publikacji Wang 2021b [15].

Tabela 22.

Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	N	Mediana [95% CI]
Populacja mITT*		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	68	28,2 mies. [13,5; 47,1]
Populacja PP		
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	60	1 mies. (0,8–3,1) ^b
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	56**	NR [8,6; NE]
	60	36,5 [17,7; 48,9] ^a

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

Populacja PP – określona zgodnie z protokołem badania analiza, uwzględniająca pierwszych 60 pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 7 miesięcy.

Mediana okresu obserwacji: 12,3 mies., chyba, że zaznaczono inaczej.

**Dane dotyczą pacjentów z populacji PP, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie.

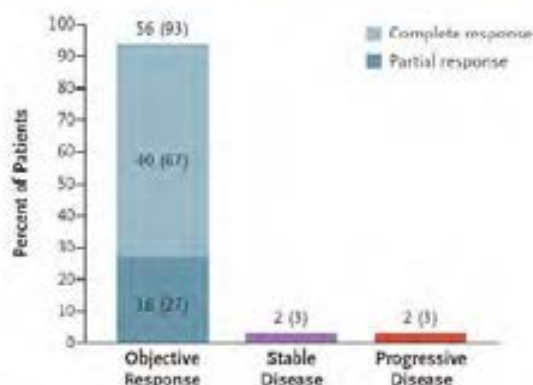
a) Dane pochodzą z publikacji Wang 2022 [18]. Mediana okresu obserwacji: 36,5 mies.

b) Mediana (zakres).

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024 [56]. Mediana okresu obserwacji: 67,8 mies.

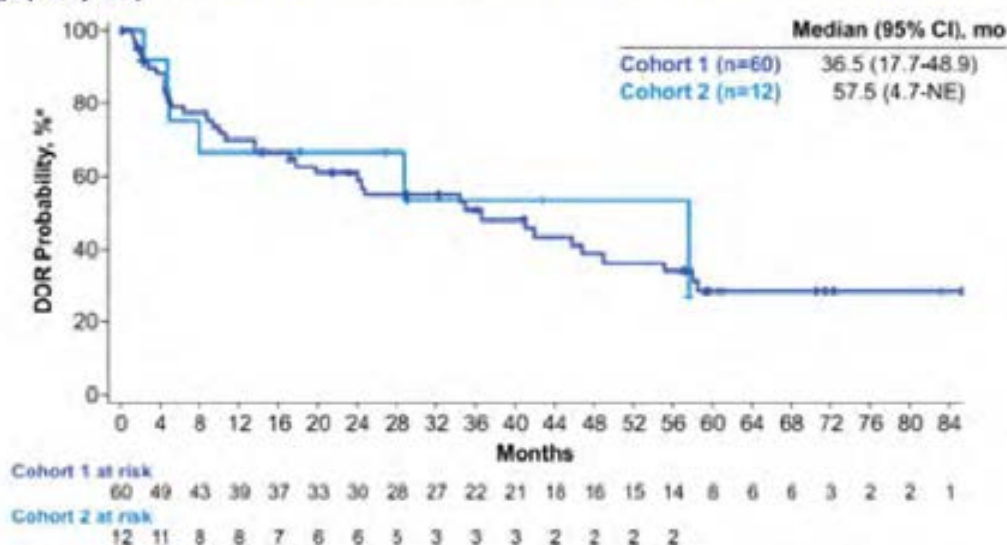
Wykres 3.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 (populacja PP)



Populacja PP – określona zgodnie z protokołem badania analiza, uwzględniająca pierwszych 60 pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 7 miesięcy. Mediana okresu obserwacji: 12,3 mies.

Wykres 4.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 (populacja PP)



¹ For investigator assessment; DOR, duration of response; NE, not estimable.

Źródło grafiki: poster konferencyjny Wang 2024 [56]. Mediana okresu obserwacji: 67,8 mies. Kohorta 1 stanowi populację docelową niniejszej analizy.

4.4. Minimalna choroba resztkowa

Spośród 29 pacjentów, u których w 1. miesiącu leczenia przeprowadzono analizę MRD, 83% uzyskało negatywizację choroby na poziomie 10^{-5} (nieobecności 1 komórki nowotworowej na 10^5 białych komórek krwi). W 6. miesiącu leczenia MRD na poziomie 10^{-5} utrzymała się u 79 (Tabela 23).

Tabela 23.
Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	Czas pomiaru	Ogółem n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	1.mies.	24/29 (83%)
	6.mies.	15/19 (79%)

Mediana okresu obserwacji: 12,3 mies.

4.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu ZUMA-2 u wszystkich pacjentów leczonych BREX stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE; ang. *Adverse Events*). AE ≥ 3 . stopnia występowały u 99% pacjentów U 97% wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE; ang. *treatment-emergent adverse Events*; Tabela 24).

U pacjentów leczonych BREX najczęściej raportowano gorączkę (94%) oraz niedociśnienie (51%; Tabela 25).

Najczęściej występującymi TRAE u pacjentów leczonych BREX były gorączka (93%) oraz niedociśnienie (56%). U ponad 1/3 pacjentów występowały także dreszcze (39%), drżenie (38%), niedotlenienie (37%) i niedokrwistość (34%). Większość TRAE miała charakter łagodny (stopień 1 lub 2.; Tabela 26).

Gorączka, encefalopatia i niedotlenienie były najczęściej występującymi SAE uznanymi za związane z leczeniem. Występowały u odpowiednio 17, 16 i 12% pacjentów leczonych BREX (Tabela 27).

Typowy dla terapii CAR-T zespół uwalniania cytokin (CRS; ang. *cytokine release syndrome*) wystąpił u 91% pacjentów poddanych leczeniu BREX, przy czym większość tego typu zdarzeń zaklasyfikowano jako niższego stopnia ≤ 2 . Największy odsetek pacjentów ogółem doświadczył objawu CRS w postaci gorączki (91%). Natomiast najczęściej występującym objawem CRS ≥ 3 była hipoksemia, która dotknęła 22% pacjentów (Tabela 28).

Zdarzenia neurologiczne wystąpiły u 63% pacjentów, a te ≥ 3 wystąpiły u 31% pacjentów. Najczęściej pojawiającym się zdarzeniem neurologicznym była encefalopatia i stanowiła ona 13%. Zakażenia natomiast wystąpiły u 56% pacjentów biorących udział w badaniu. Najczęściej występującymi infekcjami były infekcje górnych dróg oddechowych. (Tabela 29, Tabela 30).

W badaniu ZUMA-2, dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego 67,8 mies. raportowano AE specjalnego zainteresowania, spośród których najczęściej występowała neutropenia trombocytopenia oraz niedokrwistość (Tabela 31).

Tabela 24.
Bezpieczeństwo terapii u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem	68/68 (100%)
AE ≥ 3 st.	67/68 (99%)
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)	66/68 (97%)
TRAE ≥ 3 st	54/68 (79%)
CRS ogółem	62/68 (91%)
CRS ≥ 3 st.	10/68 (15%)
Zdarzenia neurologiczne ogółem	43/68 (63%)
Zdarzenia neurologiczne ≥ 3	21/68 (31%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	48/68 (71%)

Dane z raportu EMA [26]. Mediana okresu obserwacji: 17,5 mies.

Tabela 25.
Szczegółowe AE raportowane u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	≥ 3 stopnia
Gorączka	64/68 (94%)	9/68 (13%)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	≥3. stopnia
Niedokrwistość ^a	46/68 (68%)	35/68 (51%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów ^a	37/68 (54%)	36/68 (53%)
Niedociśnienie	35/68 (51%)	15/68 (22%)
	36/68 (53%) ^a	15/68 (22%) ^a
Zmniejszenie liczby płytek krwi ^a	35/68 (51%)	26/68 (38%)
Dreszcze	28/68 (41%)	0/68 (0%)
Zmniejszenie liczby białych krwinek ^a	28/68 (41%)	28/68 (41%)
Hipoksemia	26/68 (38%)	14/68 (21%)
Kaszel	25/68 (37%)	0/68 (0%)
Hipofosfatemia	25/68 (37%)	15/68 (22%)
Zmęczenie	24/68 (35%)	1/68 (1%)
	26/68 (38%) ^a	1/68 (1%) ^a
Ból głowy	24/68 (35%)	1/68 (1%)
Drżenie	24/68 (35%)	0/68 (0%)
Hipoalbuminemia	23/68 (34%)	1/68 (1%)
Hiponatremia	22/68 (32%)	7/68 (10%)
Nudności	22/68 (32%)	1/68 (1%)
Zmniejszenie apetytu ^a	15/68 (22%)	0/68 (0%)
Majaczenie ^a	14/68 (21%)	8/68 (12%)
Duszność ^a	14/68 (21%)	2/68 (3%)
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	21/68 (31%)	6/68 (9%)
Encefalopatie	21/68 (31%)	13/68 (19%)
Hipokaliemia	21/68 (31%)	5/68 (7%)
Tachykardia	21/68 (31%)	0/68 (0%)

Mediana okresu obserwacji: 12,3 mies., chyba, że zaznaczono inaczej

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024 [56]. Mediana okresu obserwacji: 67,8 mies

Tabela 26.
Szczegółowe TRAE raportowane u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2*

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Ogółem	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 5
Gorączka	76/82 (93%)	11/82 (13%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Niedociśnienie	46/82 (56%)	21/82 (26%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)
Dreszcze	32/82 (39%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Drżenie	31/82 (38%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Niedotlenienie	30/82 (37%)	11/82 (13%)	4/82 (5%)	0/82 (0%)
Niedokrwistość	28/82 (34%)	21/82 (26%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Ogółem	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 5
Spadek liczby białych krwinek	27/82 (33%)	4/82 (5%)	21/82 (26%)	0/82 (0%)
Spadek liczby neutrofilów	25/82 (30%)	4/82 (5%)	19/82 (23%)	0/82 (0%)
Tachykardia	25/82 (30%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Zmęczenie	24/82 (29%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Ból głowy	22/82 (27%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Spadek liczby płytek krwi	22/82 (27%)	5/82 (6%)	9/82 (11%)	0/82 (0%)
Encefalopatia	21/82 (26%)	7/82 (9%)	6/82 (7%)	0/82 (0%)
Hipoalbuminemia	21/82 (26%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Spłątanie	20/82 (24%)	9/82 (11%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Hiponatremia	20/82 (24%)	7/82 (9%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	18/82 (23%)	6/82 (7%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)
Hipofosfatemia	18/82 (22%)	12/82 (15%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)
Nudności	18/82 (22%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Duszność	17/82 (21%)	3/82 (4%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Kaszel	15/82 (18%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Afazja	14/82 (17%)	4/82 (5%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	14/82 (17%)	8/82 (10%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Biegunka	14/82 (17%)	3/82 (4%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Neutropenia	14/82 (17%)	3/82 (4%)	10/82 (12%)	0/82 (0%)
Hipokalcemia	13/82 (16%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Astenia	12/82 (15%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Zmniejszony apetyt	11/82 (13%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Zawroty głowy	11/82 (13%)	2/82 (2%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Hipogammaglobulinemia	10/82 (12%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Hipokaliemia	10/82 (12%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Obrzęk obwodowy	10/82 (12%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Wysięk opłucnowy	10/82 (12%)	1/82 (1%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)
Tachykardia zatokowa	10/82 (12%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Trombocytopenia	10/82 (12%)	3/82 (4%)	3/82 (4%)	0/82 (0%)
Zaparcia	9/82 (11%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Pneumonia	9/82 (11%)	6/82 (7%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Senność	9/82 (11%)	2/82 (2%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/82 (11%)	2/82 (2%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)

*Dane dla 82 pacjentów – 68 pacjentów z kohorty 1 (pivot) + 14 pacjentów z kohorty 2, którzy otrzymywali dawkę 0.5 x 10⁶ BREX komórek/kg. Dane z raportu EMA [26]. Mediana okresu obserwacji: 17,5 mies.

Tabela 27.
SAE uznane za związane z leczeniem w badaniu ZUMA-2*

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Ogółem	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 5
Gorączka	14/82 (17%)	3/82 (4%)	0/82	0/82 (0%)
Encefalopatia	13/82 (16%)	6/82 (7%)	6/82 (7%)	0/82 (0%)
Niedociśnienie	12/82 (12%)	9 /82(1%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)
Zapalenie płuc	7/82 (9%)	6/82 (7%)	0/82	0/82 (0%)
Splątanie	5/82 (6%)	5/82 (6%)	0/82	0/82 (0%)
Niedotlenienie	5/82 (6%)	2/82 (2%)	3/82 (4%)	0/82 (0%)
Anemia	4/82 (5%)	4/82 (5%)	0/82	0/82 (0%)
Afazja	4/82 (5%)	4/82 (5%)	0/82	0/82 (0%)
Ostre uszkodzenie nerek	3/82 (4%)	1/82 (1%)	2/82 (2%)	0/82 (0%)
CRES (CAR-T-cell Related Encephalopathy Syndrome)	3/82 (4%)	1/82 (1%)	0/82	0/82 (0%)
Wysięk opłucnowy	3/82 (4%)	1/82 (1%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)
Sepsa	3/82 (4%)	1/82 (1%)	2/82 (2%)	0/82 (0%)
Migotanie przedsionków	3/82 (4%)	0/82 (0%)	2/82 (2%)	0/82 (0%)
Letarg	2/82 (2%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Zmiany stanu psychicznego	2/82 (2%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)
Napad (Seizure)	2/82 (2%)	1/82 (1%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)

*Dane dla 82 pacjentów – 68 pacjentów z kohorty 1 (pivot) + 14 pacjentów z kohorty 2, którzy otrzymywali dawkę 0.5 x BREX komórek/kg
Dane z raportu EMA [26]. Mediana okresu obserwacji 17,5 mies.

Tabela 28.
Objawy zespołu uwalniania cytokin (CRS) w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	n/N (%)					
	Ogółem	Stopnia 1	Stopnia 2	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 5
Gorączka	62/68 (91%)	15/68 (22%)	40/68 (59%)	7/68 (10%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Niedociśnienie	35/68 (51%)	4/68 (6%)	16/68 (24%)	14/68 (21%)	1/68 (1%)	0/68 (0%)
Hipoksemia	23/68 (34%)	1/68 (1%)	10/68 (15%)	8/68 (12%)	4/68 (6%)	0/68 (0%)
Dreszcze	21/68 (31%)	12/68 (18%)	9/68 (13%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Tachykardia	16/68 (24%)	11/68 (16%)	5/68 (7%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Ból głowy	15/68 (22%)	7/68 (10%)	8/68 (12%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	10/68 (15%)	5/68 (7%)	1/68 (1%)	3/68 (4%)	1/68 (1%)	0/68 (0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	9/68 (13%)	4/68 (6%)	0/68 (0%)	5/68 (7%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Zmęczenie	9/68 (13%)	6/68 (9%)	2/68 (3%)	1/68 (1%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Mdłości	9/68 (13%)	5/68 (7%)	4/68 (6%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)

Mediana okresu obserwacji 12,3 mies.

Tabela 29.
Zdarzenia neurologiczne 3,4 i 5 stopnia, które wystąpiły u przynajmniej 3 pacjentów w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 5
Drżenie	5/68 (7%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Encefalopatia	3/68 (4%)	6/68 (9%)	0/68 (0%)
Splątanie	3/68 (4%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Afazja	4/68 (6%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)

Mediana okresu obserwacji: 12,3 mies.

Tabela 30.
Zakażenia, które wystąpiły u przynajmniej 2 pacjentów w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 5
Zapalenie górnych dróg oddechowych	1/68 (1%)	0/68	0/68
Zapalenie płuc (pneumonia)	6/68 (9%)	0/68	0/68
Zapalenie zatok	0/68	0/68	0/68
Sepsa	1/68 (1%)	3/68 (4%)	0/68
Kandydoza jamy ustnej	0/68	0/68	0/68
Półpasiec	0/68	0/68	0/68
Grypa	0/68	0/68	0/68
Zapalenie płuc (lung infection)	1/68 (1%)	1/68 (1%)	0/68
Zakażenie dróg moczowych	2/68 (3%)	0/68	0/68
Zakażenie gronkowcem	1/68 (1%)	0/68	1/68 (1%)
Zakażenie wirusem cytomegalii	0/68	0/68	0/68
Grzybicze zakażenie skóry	0/68	0/68	0/68
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	0/68	0/68	0/68
Zapalenie oskrzeli	1/68 (1%)	0/68	0/68
Zapalenie nosogardzieli	0/68	0/68	0/68
Infekcje zębów	2/68 (3%)	0/68	0/68

Mediana okresu obserwacji: 12,3 mies.

Tabela 31.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	n/N (%)
Trombocytopenia ogółem	50/68 (74%)
Trombocytopenia ≥ 3 st.	36/68 (53%)
Neutropenia ogółem	59/68 (87%)
Neutropenia ≥ 3 st.	58/68 (85%)
Niedokrwistość ogółem	47/68 (69%)
Niedokrwistość ≥ 3 st.	36/68 (53%)

Punkt końcowy	n/N (%)
Zakażenia	37/68 (54%)
Zakażenia ≥ 3 st.	26/68 (38%)
Hipogammaglobulinemia ogółem	14/68 (21%)
Hipogammaglobulinemia ≥ 3 st.	1/68 (1%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024 [56]. Mediana okresu obserwacji: 67,8 mies.

4.6. Jakość życia pacjentów

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz skali VAS. Pomiary przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania, w 4 tygodniu (1 miesiącu), oraz 3. i 6. miesiącu leczenia.

Natomiast wyniki uzyskane w 6 miesiącu leczenia wskazują, że u większości pacjentów ogólny stan jakości życia był zbliżony do wartości początkowych lub był lepszy (Tabela 32).

Średnia zmiana jakości życia pacjentów, oceniona została za pomocą skali EQ-5D-VAS wskazuje, że wartości dla pomiaru w 6. miesiącu terapii były zbliżone do wartości początkowych zebranych przed rozpoczęciem leczenia. Ponadto odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia się jakości życia o ≥ 10 punktów skali EQ 5D VAS obniżał się z każdym kolejnym punktem pomiaru i w 6. miesiącu wynosił jedynie 12% (Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 32.
Ocena jakości życia pacjentów, u których zastosowano BREX mierzona kwestionariuszem EQ 5D w badaniu ZUMA-2

Domena	Brak problemów/pogorszenie	n/N (%)			
		Baseline/Rozpoczęcie leczenia	4 tydzień	3. miesiąc	6. miesiąc
Mobilność	Brak problemów	53/62 (85%)	25/51 (49%)	37/54 (69%)	30/40 (75%)
	Pogorszenie	bd	21/51 (41%)	13/54 (24%)	8/40 (20%)
Dbanie o siebie	Brak problemów	59/62 (95%)	35/52 (67%)	45/54 (83%)	37/40 (93%)
	Pogorszenie	bd	16/52 (31%)	9/54 (17%)	3/40 (8%)
Codzienne czynności	Brak problemów	53/65 (82%)	22/51 (43%)	38/55 (69%)	30/41 (73%)
	Pogorszenie	bd	25/51 (49%)	13/55 (24%)	8/41 (20%)
Ból/ Dyskomfort	Brak problemów	43/65 (66%)	34/54 (63%)	33/55 (60%)	28/42 (67%)
	Pogorszenie	bd	9/54 (17%)	13/55 (24%)	5/42 (12%)
Niepokój/ Depresja	Brak problemów	49/65 (75%)	36/54 (67%)	38/55 (69%)	26/42 (62%)
	Pogorszenie	bd	11/54 (20%)	12/55 (22%)	10/42 (24%)

Tabela 33.

Średnia zmiana jakości życia pacjentów, u których zastosowano BREX mierzona skalą EQ-5D-VAS w badaniu ZUMA-2

Wartość wyjściowa	Wartość w 6.mies.pomiaru
Średnia (SD)	Średnia (SD)
82,0 (15,4)	84,8 (17,5)

Tabela 34.

Odsetek pacjentów leczonych BREX, u których doszło do pogorszenia jakości życia o ≥ 10 punktów skali EQ-5D-VAS względem wartości wyjściowej w badaniu ZUMA-2

Okres pomiaru	Pogorszenie się jakości życia o ≥ 10 punktów	Mediana [95% CI]
4 tydzień	26/52 (50%)	78 [60-89]
3 miesiąc	16/55 (29%)	83 [70-92]
6. miesiąc	5/42 (12%)	90 [80-95]

5. Porównanie BREX z terapią standardową



PORÓWNANIE NA PODSTAWIE DANYCH Z BADANIA SCHOLAR-2

Uzyskane wyniki porównania pośredniego dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono za pomocą krzywych K-M. W zaktualizowanym porównaniu pośrednim uwzględniono dane dla mediany okresu obserwacji z badania ZUMA-2 wynoszącej 35,8 mies. oraz dane z badania SCHOLAR-2 dla mediany okresu obserwacji 27,6 mies.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego z zastosowaniem wszystkich 4 modeli i wszystkich wyodrębnionych populacji badania ZUMA-2 i populacji IL badania SCHOLAR-2 wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść BREX względem SoC w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Wyniki HR dla porównań z dostosowaniem uwzględniających populację pacjentów ITT z badania ZUMA-2 mieściły się w zakresie 0,44–0,52, a w przypadku populacji mITT w zakresie 0,37–0,45 co przekłada się na odpowiednio 56-procentową i 63-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie stosującej BREX w porównaniu z grupą SoC (Tabela 37, Wykres 6).

Wyniki porównania pośredniego wyodrębnionych populacji badania ZUMA-2 i populacji *period-prevalence* badania SCHOLAR-2 wykazały jeszcze wyższy efekt terapeutyczny BREX w porównaniu z SoC w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów. Uzyskane parametry HR dla porównań z dostosowaniem uwzględniających populację pacjentów ITT z badania ZUMA-2 mieściły się w zakresie 0,42–0,45 a w przypadku populacji mITT w zakresie 0,36–0,40 co przekłada się na odpowiednio 58-procentową i 66-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie stosującej BREX w porównaniu z grupą SoC (Tabela 38).

Tabela 36.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego BREX vs SoC (na podstawie SCHOLAR-2)

Uwzględniona populacja badania ZUMA-2	BREX vs SoC	
	HR [95% CI]	p*
Porównanie bez dostosowania (porównanie naiwne)		
ITT; (N = 74)	0,46 [0,27; 0,78]	p = 0,004
mITT; (N = 68)	0,39 [0,22; 0,68]	p = 0,001
PP; (N = 60)	0,37 [0,20; 0,66]	p<0,001
Odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (IPW)		
ITT; (N = 74)	0,41 [0,24; 0,71]	p = 0,001
mITT; (N = 68)	0,35 [0,19; 0,62]	p<0,001
PP; (N = 60)	0,33 [0,18; 0,59]	p<0,001
Regresja wielozmienna (MVR)		
ITT; (N = 74)	0,49 [0,29; 0,82]	p = 0,007
mITT; (N = 68)	0,41 [0,23; 0,73]	p = 0,002
PP; (N = 60)	0,40 [0,22; 0,71]	p = 0,002
Doubly Robust (DR)		
ITT; (N = 74)	0,42 [0,25; 0,73]	p = 0,002
mITT; (N = 68)	0,32 [0,18; 0,58]	p<0,001
PP; (N = 60)	0,32 [0,18; 0,58]	p<0,001

*Wartość raportowana przez autorów publikacji Hess 2021b.

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

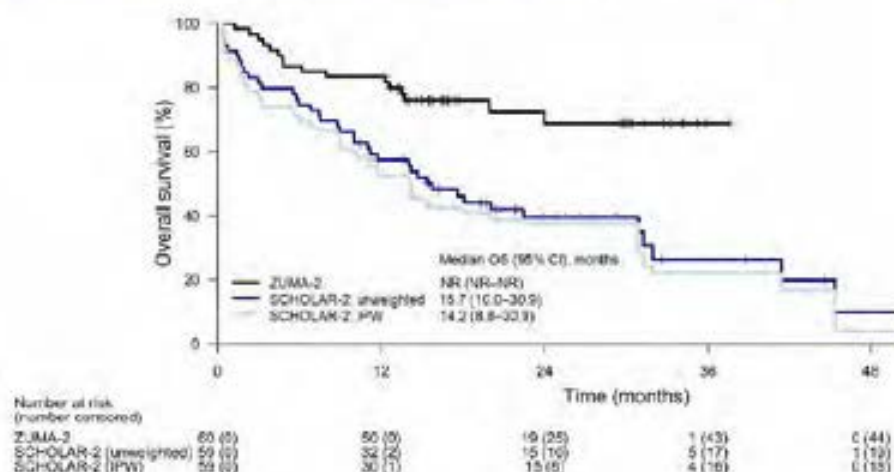
Populacja PP – określona zgodnie z protokołem badania analiza, uwzględniająca pierwszych 60 pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 7 miesięcy.

Populacja mITT – pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa.

Dane pochodzą z publikacji Hess2021b. Zgodnie z danymi z publikacji Hess 2021a wyniki obejmują dane z badania ZUMA-2 dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 17,5 mies. i dane z badania SCHOLAR-2 dla mediany okresu obserwacji 27,6 mies.

Wykres 5.

Przeżycie całkowite dla porównania BREX vs SoC (badania ZUMA-2 vs SCHOLAR-2)



Źródło grafiki: Hess2021b. Zgodnie z danymi z publikacji Hess 2021a wyniki obejmują dane z badania ZUMA-2 dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 17,5 mies. i dane z badania SCHOLAR-2 dla mediany okresu obserwacji 27,6 mies.

Tabela 37.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego BREX vs SoC (na podstawie SCHOLAR-2) – aktualizacja (dane uwzględniające populację IL badania SCHOLAR-2)

Uwzględniona populacja badania ZUMA-2	BREX vs SoC
	HR [95% CI]
Porównanie bez dostosowania (porównanie naiwne)	
ITT; (N = 74)	0,48 [0,31; 0,77]
mITT; (N = 68)	0,42 [0,26; 0,68]
PP; (N = 60)	0,36 [0,22; 0,61]
Odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (IPW)	
ITT; (N = 74)	0,46 [0,29; 0,72]
mITT; (N = 68)	0,38 [0,23; 0,61]
PP; (N = 60)	0,34 [0,20; 0,58]
Regresja wielozmienna (MVR)	
ITT; (N = 74)	0,52 [0,32; 0,82]
mITT; (N = 68)	0,45 [0,28; 0,74]
PP; (N = 60)	0,40 [0,23; 0,67]
Doubly Robust (DR)	
ITT; (N = 74)	0,44 [0,27; 0,70]
mITT; (N = 68)	0,37 [0,23; 0,59]
PP; (N = 60)	0,33 [0,20; 0,56]

IL – ang. *Initial line*, populacja 60 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania ZUMA-2.

Dane pochodzą z publikacji Hess 2024b. Uwzględniono wyniki z badania ZUMA-2 dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 17,5 mies. i wyniki z badania SCHOLAR-2 dla mediany okresu obserwacji 27,6 mies. Przedstawiono główne modele każdej z analiz.

Tabela 38.

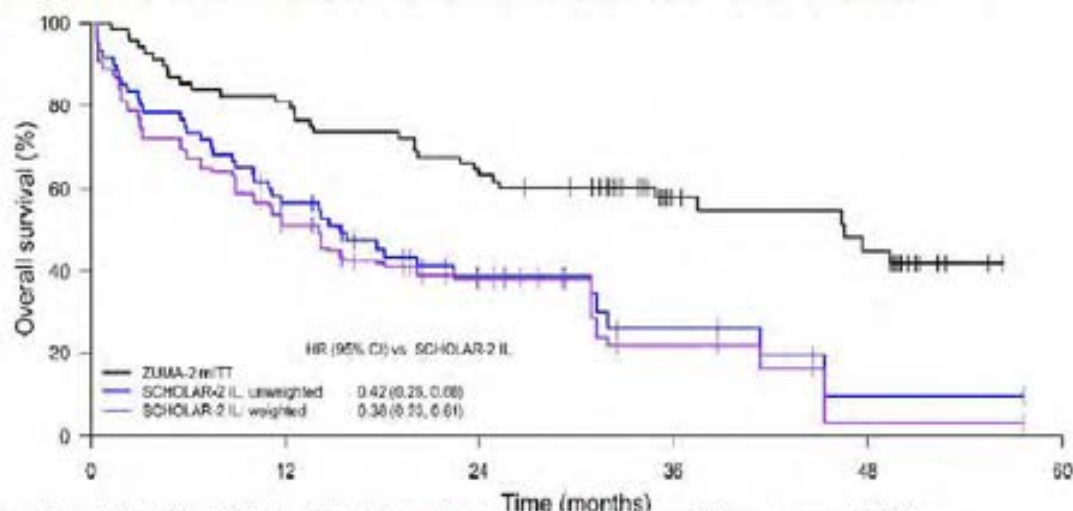
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego BREX vs SoC (na podstawie SCHOLAR-2) – aktualizacja (dane uwzględniające populację *period-prevalence* badania SCHOLAR-2)

Uwzględniona populacja badania ZUMA-2	BREX vs SoC
	HR [95% CI]
Porównanie bez dostosowania (porównanie naiwne)	
ITT; (N = 74)	0,42 [0,26; 0,69]
mITT; (N = 68)	0,36 [0,22; 0,61]
PP; (N = 60)	0,31 [0,18; 0,54]
Odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (IPW)	
ITT; (N = 74)	0,42 [0,26; 0,68]
mITT; (N = 68)	0,37 [0,22; 0,62]
PP; (N = 60)	0,33 [0,19; 0,57]
Regresja wielozmienna (MVR)	
ITT; (N = 74)	0,45 [0,27; 0,73]
mITT; (N = 68)	0,40 [0,24; 0,68]
PP; (N = 60)	0,35 [0,20; 0,61]
Doubly Robust (DR)	
ITT; (N = 74)	0,45 [0,27; 0,73]
mITT; (N = 68)	0,36 [0,22; 0,59]
PP; (N = 60)	0,33 [0,19; 0,57]

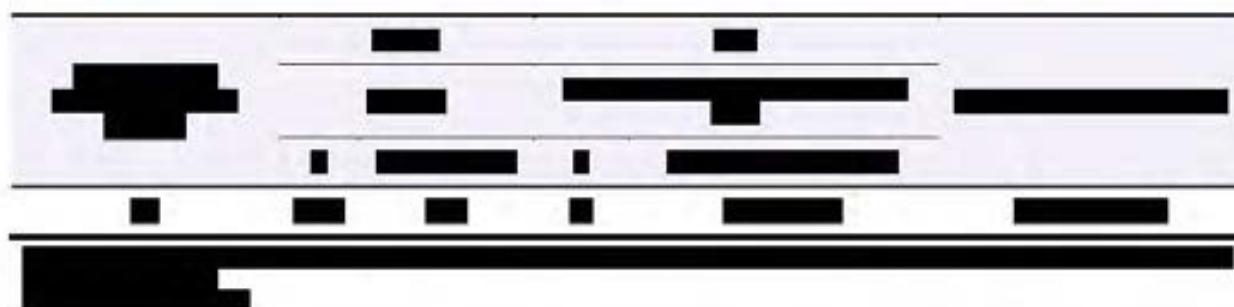
Populacja *period-prevalence* - populacja 40 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania ZUMA-2, która rozpoczynała leczenie któryś z leków rozpoczynających leczenie po iBTK w zbliżonym okresie do okresu trwania rekrutacji do badania ZUMA-2 tj. od 1 listopada 2015 do 31 lipca 2018 roku. Dane pochodzą z publikacji Hess 2024b. Uwzględniono wyniki z badania ZUMA-2 dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 17,5 mies. i wyniki z badania SCHOLAR-2 dla mediany okresu obserwacji 27,6 mies. Przedstawiono główne modele każdej z analiz.

Wykres 6.

Przeżycie całkowite dla porównania BREX vs SoC (badania ZUMA-2 vs SCHOLAR-2) - aktualizacja



Źródło grafiki: publikacja Hess 2024b. Przedstawiono wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą IPW.



5.2. Zestawienie jakościowe

5.2.1. Przeżycie całkowite

W badaniu ZUMA-2 mediana przeżycia całkowitego (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym 36,5 mies. wyniosła 47,4 mies. W badaniach obejmujących stosowanie leczenia standardowego mediana przeżycia całkowitego wahała się od 2,5 mies. do 12,5 mies. (Tabela 45).

Tabela 45.
Przeżycie całkowite wśród pacjentów włączonych do badań

Stosowane leczenie (Brex/SoC)	Badanie	Okres obserwacji	OS (mediana [95% CI])
Brex	ZUMA-2	12,3 mies.	NR [21,1; NE]
		17,5 mies.	NR [24,6; NE]
		36,5 mies.	47,4 mies. [bd]
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	Epperla 2017	bd	2,5 mies. [0,1; 18]
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	Jain 2018	38 mies.	11 mies. [bd]
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	Martin 2016	bd	5,8 mies. [3,7; 10,4]
R-BAC	McCulloch 2020	18 mies.	12,5 mies. [11,0; 14,0]
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	McCulloch 2021	13 mies.	11,6 mies. [6,8; 16,5]
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	Rai 2022	bd	8,7 mies. [5,6; 13,8]
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	Cencini 2021	bd	5 mies. [bd]

5.2.2. Progresja choroby

W badaniu ZUMA-2 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiła 24,0 mies, natomiast w badaniach obejmujących leczenie standardowa wynosiła o 1,9 mies. do 10,1 mies. (Tabela 46).

Tabela 46.
Przeżycie wolne od progresji wśród pacjentów włączonych do badań

Stosowane leczenie (BREX/SoC)	Badanie	Okres obserwacji	PFS (mediana [95% CI])
BREX	ZUMA-2	12,3 mies.	NR [9,9; NE]
		17,5 mies.	16,2 mies. [9,9; NE]
		35,6 mies.	24,0 mies. [bd]
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	Martin 2016	bd	1,9 mies. [1,0; 2,6]
R-BAC	McCulloch 2020	18 mies.	10,1 mies. [6,9; 13,3]

5.2.3. Odpowiedź na leczenie

Terapia BREX przyczyniła się do uzyskania ORR u 85% w populacji ITT i 91% w populacji mITT. W badaniach dla SoC wyniki dla ORR wynosiły od 25% do 83% (Tabela 47).

Tabela 47.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów włączonych do badań

Stosowane leczenie (BREX/SoC)	Badanie	ORR n/N (%)	CR n/N (%)	PR n/N (%)	SD n/N (%)	PD n/N (%)
BREX	ZUMA-2	63/74 (85%)	44/74 (59%)	19/74 (26%)	19/74 (26%)	2/74 (3%)
	ZUMA-2*	62/68 (91%)	46/68 (68%)	16/68 (24%)	3/68 (4%)	3/68 (4%)
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	Dreyling 2016	bd	bd	bd	bd	bd
	Epperla 2017	14/29 (48%)	3/29 (10%)	11/29 (38%)	3/29 (10%)	12/29 (42%)
	Jain 2018	bd	8/36 (22%)	bd	bd	bd
	Martin 2016	bd (25%)	5/73 (7%)	13/73 (19%)	bd	bd
	McCulloch 2020	30/36 (83%)	22/36 (60%)	8/36 (22%)	bd	bd
Wyłącznie R-BAC	McCulloch 2020	30/36 (83%)	22/36 (60%)	8/36 (22%)	bd	bd
Chemioterapia oparta na lenalidomidzie	MCL-004	17/58 (29%)	8/58 (14%)	9/58 (15%)	4/58 (7%)	27/58 (47%)
Chemioterapia/ chemioimmunoterapia	Cencini 2021	4/14 (29%)	bd	bd	bd	10/14 (71%)

a) Dane dotyczą populacji mITT; mediana okresu obserwacji: 36,5 mies.

5.2.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia terapią stosowaną po niepowodzeniu iBTK były raportowane w dwóch badaniach dla komparatora tj. w badaniu MCL-004 i Cencini 2021. Stąd tylko bezpieczeństwo z tych badań zestawiono z wynikami analizy bezpieczeństwa badania ZUMA-2.

W badaniu ZUMA-2 wystąpienie AE raportowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania, a SAE 68% uczestników. W badaniu MCL-004 wskazano, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 83% pacjentów, natomiast ciężkie AE odnotowano u 34% badanych. Najczęściej występującymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniach ZUMA-2 oraz MCL-004 były neutropenia, która stanowiła w kolejności 87% i 14% oraz trombocytopenia, która występowało kolejno w 74% i 16% (Tabela 48).

Tabela 48.
Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania BREX vs SoC (badanie MCL-004) – zestawienie wyników

Punkt końcowy	n/N (%)	
	ZUMA-2	MCL-004
Zdarzenia ogółem		
AE	68/68 (100%)	48/58 (83%)
SAE	46/68 (68%)	20/58 (34%)
Szczegółowe zdarzenia niepożądane		
Biegunka	23/82 (28%)	8/58 (14%)
Duszność	20/82 (24%)	11/58 (19%)
Gorączka	64/68 (94%)	6/58 (10%)
Neutropenia	59/68 (87%)	8/58 (14%)
Nudności	22/68 (32%)	11/58 (19%)
Trombocytopenia	50/68 (74%)	9/58 (16%)
Niedokrwistość	46/68 (68%)	10/58 (17%)
Wymioty	bd	6/58 (10%)
Zmęczenie	24/68 (35%)	22/58 (38%)

6. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

6.1. Przeżycie całkowite

Wyniki uzyskane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na wysoki efekt terapeutyczny BREX. Mediana OS nie została osiągnięta w ponad 1-rocznym okresie obserwacji, natomiast odsetek chorych pozostających przy życiu w 24. miesiącu od infuzji wynosił 52% (Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51).

Tabela 49.
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu RWD O'Reilly 2024

Populacja	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Pacjenci, którym podano BREX	14,3 mies.	114	Nie osiągnięta
Pacjenci poddani leukaferizie	14,3 mies.	83	18,6 mies. [11,2; NE]

a) Wynik dla wszystkich leczonych BREX. Wśród 168 chorych 86% było uprzednio leczonych iBTK.

Tabela 50.
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów leczonych BREX w badaniu RWD O'Reilly 2024

Populacja	Mediana okresu obserwacji	N	Moment pomiaru od rozpoczęcia leczenia	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Pacjenci, którym podano BREX	14,3 mies.	114	24 mies.	52%
Pacjenci poddani leukaferizie	14,3 mies.	83	24 mies.	44%

Tabela 51.
Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych BREX w badaniach RWD

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Moment pomiaru od rozpoczęcia leczenia	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Iacobini 2022	10,1 mies.	33 ^a	6 mies.	83% [71; 98]
Iacobini 2022	10,1 mies.	33 ^a	12 mies.	61% [41-92]
Iacobini 2022	10,1 mies.	39 ^a	6 mies.	76% [63; 91]
Iacobini 2022	10,1 mies.	39 ^a	12 mies.	63% [47; 84]

a) 33 chorych było leczonych BREX (populacja mITT). 39 chorych przeszło etap ałerezy (pobrania komórek) przed leczeniem BREX (populacja ITT).

6.2. Przeżycie wolne od progresji

Wyniki uzyskane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na wysoki efekt terapeutyczny BREX. Mediana PFS wynosiła 21 mies. wśród chorych poddanych infuzji, co jest spójne z wynikami odnotowanymi w ZUMA-2 (Tabela 52, Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 52.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu RWD O'Reilly 2024

Populacja	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Pacjenci, którym podano BREX	14,3 mies.	114	21,0 [10,1; NE]
Pacjenci poddani leukaferizie	14,3 mies.	83	13,9 mies. [9,3; NE]

a) Wynik dla wszystkich leczonych BREX. Wśród 168 chorych 86% było uprzednio leczonych IBTK.

Tabela 53.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji pacjentów leczonych BREX w badaniu RWD O'Reilly 2024

Populacja	Mediana okresu obserwacji	N	Moment pomiaru od rozpoczęcia leczenia	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Pacjenci, którym podano BREX	14,3 mies.	114	24 mies.	48% [31; 64]
Pacjenci poddani leukaferizie	14,3 mies.	83	24 mies.	41% [27; 54]

Tabela 54.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji pacjentów leczonych BREX w badaniu RWD Iacobini 2022

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Moment pomiaru od rozpoczęcia leczenia	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Pacjenci, którym podano BREX	10,1 mies.	33 ^a	6 mies.	77% [64; 94]
	10,1 mies.	33 ^a	12 mies.	51% [31; 83]
Pacjenci poddani leukaferizie	10,1 mies.	39 ^a	6 mies.	68% [55; 85]
	10,1 mies.	39 ^a	12 mies.	54% [38; 77]

a) 33 chorych było leczonych BREX (populacja mITT). 39 chorych przeszło etap aferazy (pobrania komórek) przed leczeniem BREX (populacja ITT).

6.3. Odpowiedź na leczenie

Uzyskane wyniki badań efektywności rzeczywistej dla BREX wskazują, że odpowiedź na leczenie uzyskuje wysoki odsetek pacjentów (87%–91%), a całkowitą odpowiedź uzyskuje 79–81% chorych co odpowiada wynikom uzyskanym w ramach przeprowadzonego badania klinicznego ZUMA-2 (Tabela 55).

Tabela 55.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w ramach badań dotyczących efektywności rzeczywistej

Badanie	Mediana okresu obserwacji	ORR n/N (%)	CR n/N (%)	PR n/N (%)	SD n/N (%)	PD n/N (%)
Wang 2023b	14,3 mies.	128/144 (89%)	117/144 (81%)	bd	bd	bd
Iacobini 2022	10,1 mies.	30/33 (91%)	26/33 (79%)	4/33 (12%)	1/33 (3%)	1/33 (3%)
O'Reilly 2024	13,3 mies.	72/83 (87%)	67/83 (81%)	5/83 (6%)	bd	bd

6.4. Zdarzenia niepożądane

Profil bezpieczeństwa odnotowany w badaniu klinicznym ZUMA-2 jest spójny z profilem obserwowanym w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W badaniach efektywności rzeczywistej dla BREX zespół uwalniania cytokin (CRS) raportowano u 77–90% pacjentów. Przeważająca większość odnotowanych CRS miała łagodny charakter (Tabela 56; Tabela 57).

Tabela 56.

Bezpieczeństwo terapii BREX w badaniach dotyczących efektywności rzeczywistej w obszarze CSR i zdarzeń neurologicznych

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Iacobini 2022 mediana okresu obserwacji 10,1 mies.	Nie 2024 mediana okresu obserwacji 11,7 mies.	O'Reilly 2024 mediana okresu obserwacji 13,3 mies.
CRS	30/33 (91%)	25/26 (96%)	77/83 (93%)
CRS ≥ 3 . stopnia	1/33 (3%)	bd	10/83 (12%)
Zdarzenia neurologiczne	21/33 (64%)	bd	bd
Zdarzenia neurologiczne ≥ 3 . stopnia	12/33 (36%)	bd	bd
ICANS	bd	17/26 (65%)	46/83 (55%)
ICANS ≥ 3 . stopnia	bd	10/26 (38%)	19/83 (22%)

CRS Zespół uwalniania cytokin (; ang. cytokine release syndrome)

ICANS Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Tabela 57.

Zdarzenia niepożądane BREX w badaniach efektywności rzeczywistej

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Iacobini 2022 1 mies. po infuzji	O'Reilly 2024 1 mies. po infuzji	O'Reilly 2024 3 mies. po infuzji
Neutropenia ≥ 3 . stopnia	15/33 (47%)	48/81 (59%)	17/67 (25%)
Trombocytopenia ≥ 3 . stopnia	16/33 (50%)	49/81 (60%)	21/67 (31%)

6.5. Dane polskie

Produkt leczniczy Tecartus® został objęty refundacją dla chorych z nawrotowym lub opornym MCL od 1 września 2023 roku w ramach środków Funduszu Medycznego – TLI (technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności). Zgodnie z wymogami formalnymi, w dniu 3 czerwca 2025 roku na stronie BIP AOTMiT opublikowano raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności [57]. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z raportu.

Wyniki przedstawione w raporcie są spójne z wynikami odnotowanymi w badaniu rejestracyjnym ZUMA-2 i potwierdzają dobrą skuteczność terapii BREX stosowanej u chorych z nawrotowym lub opornym MCL.

CHARAKTERYSTYKA POPULACJI

Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie do leczenia BREX w ramach programu lekowego B.12.FM. zakwalifikowano 34 pacjentów, spośród których 32 przyjęło BREX (1 pacjent nadal oczekiwał na podanie leku, a 1 pacjent zmarł). Pacjenci byli kwalifikowani do programu od 4 października 2023 roku do 23 grudnia 2024 roku. Średni okres obserwacji pacjentów wyniósł ok. 2,4 miesiąca (mediana okresu obserwacji wyniosła 1,0 miesiąca).

Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów opisaną w ramach raportu AOTMiT (Tabela 58).

Tabela 58.
Charakterystyka pacjentów leczonych BREX w ramach programu lekowego B.12.FM. wg SMPT

Cecha	Pacjenci
Liczebność grupy (leczeni BREX)	32
Wiek pacjentów w latach (zakres)	67 (43–81)
Płeć męska (%)	66%
Stan sprawności wg ECOG	0
	25%
	1
	75%
Status pacjenta	
Zakwalifikowany	2/32 (6%)
W toku	23/32 (72%)
Zakończony	6/32 (19%)
Do zakończenia	1/32 (3%)

SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych.

SKUTECZNOŚĆ TERAPII

W ramach raportu AOTMiT przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii BREX, które były spójne z wynikami badania rejestracyjnego ZUMA-2:

- mediana przeżycia pacjentów nie została osiągnięta (Wykres 7), a estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w 12. i 24. miesiącu wyniósł 69% (77% i 66% w ZUMA-2)²
- nie raportowano przypadków progresji choroby, odstąpiono od szacowania PFS,
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 80% (91% w ZUMA-2).

Należy zaznaczyć, że ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona jedynie u 15 pacjentów (47%) włączonych do programu lekowego. Dla większości pacjentów nie przeprowadzono oceny odpowiedzi na leczenie ze względu na zbyt krótki okres obserwacji. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w populacji, w której przeprowadzono ocenę tego punktu końcowego był spójny z wynikiem przedstawionym w badaniu ZUMA-2 (Tabela 59).

U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia BREX nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym wyniosły w 12. i 24. miesiącu 69% (Tabela 60). Mediana OS nie została osiągnięta również w badaniu ZUMA-2, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 12 miesięcy.

Tabela 59.

Odpowiedź na leczenie BREX w programie lekowym B.12.FM u chorych, którzy otrzymali BREX i dla których raportowano dane odnośnie odpowiedzi na leczenie w systemie SMPT

Punkt końcowy		Pacjenci (N=15) ^a
ORR		12/15 (80%)
CR		5/15 (33%)
PR		7/15 (47%)
SDI		2/15 (13%)
DCR		14/15 (93%)
DOR (mediana)		bd
Estymowane % DOR [95% CI]	3 mies.	bd
	12 mies.	bd
	24 mies.	bd

W raporcie przedstawiono także odsetki odpowiedzi na leczenie liczone dla wszystkich chorych, którzy otrzymali BREX (N = 32), jednak ze względu na fakt, że dla 53% z nich nie raportowano danych w SMPT odnośnie odpowiedzi na leczenie, odstąpiono od prezentacji w AKL przeliczonych w ten sposób wyników.

a) Pacjenci, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie.

SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych.

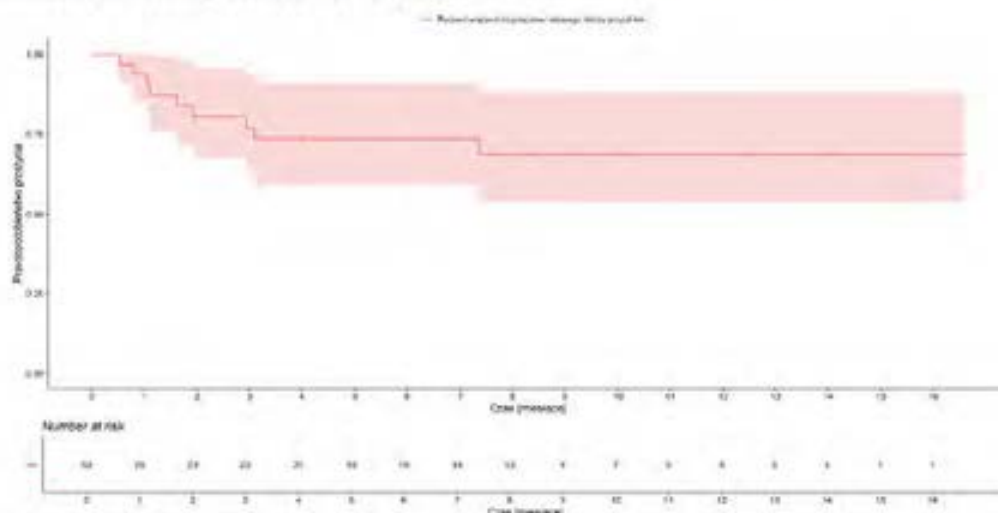
² W badaniu ZUMA-2 przedstawiono dane dla populacji ITT – wszystkich pacjentów poddanych leukaferizie (N = 74), BREX w ramach badania ZUMA-2 otrzymało 68 pacjentów.

Tabela 60.
Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów leczonych BREX

Punkt końcowy	Wynik (N = 32)
OS, mediana [95% CI]	NR
W 3 mies.	77% [63; 94]
W 12 mies	69% [54; 88]
W 24 mies.	69% [54; 88]

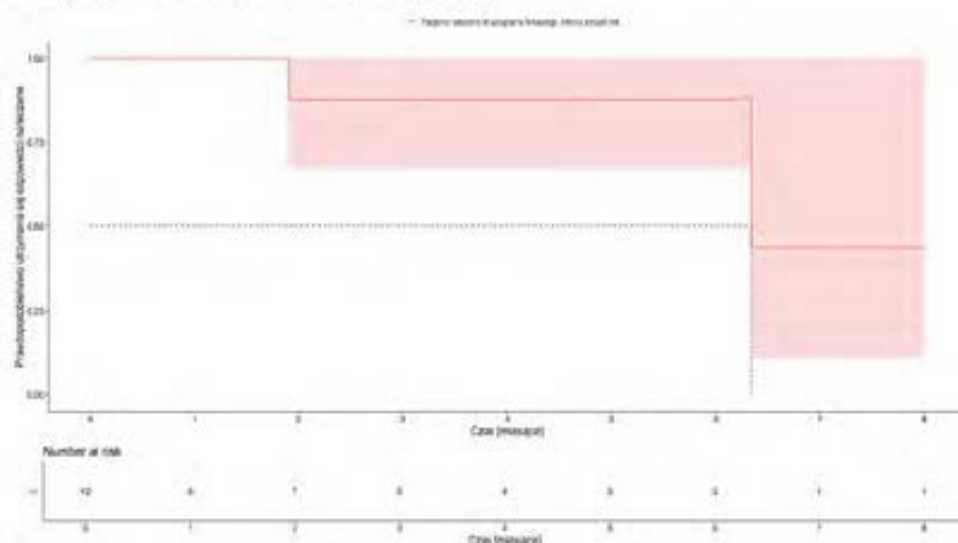
Populacja badania ZUMA-2, dla której raportowano punkty końcowe wynosi N = 68, chyba, że zaznaczono inaczej.
NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

Wykres 7.
Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.12.FM., którzy otrzymali BREX



Źródło grafiki: AOTMIT: Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego dla produktu leczniczego Tecartus [57].

Wykres 8.
Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa utrzymania się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.12.FM., którzy otrzymali BREX



Źródło grafiki: AOTMIT: Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego dla produktu leczniczego Tecartus [57].

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

Według danych przedstawionych w raporcie analizę danych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów, którym według danych raportowanych w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) podano BREX (N = 29). Jakikolwiek zdarzenie niepożądane odnotowano u 21% chorych, podczas gdy w badaniu ZUMA-2 odsetek ten wyniósł 100%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia krwi i układu chłonnego (10%) oraz zaburzenia układu oddechowego (7%). U 48% pacjentów wystąpił CRS, przy czym u 17% wystąpił CRS o nasileniu stopnia 3. W badaniu ZUMA-2 było to odpowiednio 91% i 15% pacjentów (Tabela 61).

Tabela 61.
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów, w populacji pacjentów leczonych BREX w programie lekowym B.12.FM.

Punkt końcowy	n/N (%)
AE ogółem	6/29 (21%) ^b
Zaburzenia krwi i ukt. chłonnego	3/29 (10%)
Zaburzenia ukt. oddechowego	2/29 (7%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1/29 (3%)
Zaburzenia ukt. nerwowego	1/29 (3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1/29 (3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1/29 (3%)
CRS ogółem	14/29 (48%)
CRS 3. st.	5/29 (17%)

bd – brak danych.

a) Dane dla punktu końcowego „CRS $\geq$ 3. stopnia”.

b) Dane dla punktu końcowego „Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane”.

OGRANICZENIA

Ograniczeniem wskazanym przez autorów raportu był ciągły sposób włączania pacjentów do programu lekowego, przez co okresy obserwacji poszczególnych pacjentów w określonym punkcie odcięcia mogą znacznie się różnić. Ponadto ograniczenie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii stanowi niewielka populacja przyjmująca BREX w ramach programu lekowego.

7. Ocena korzyści klinicznej

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania BREX w oparciu o badanie ZUMA-2 przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) w wersji 1.1 [58]. Polskojęzyczną wersję formularza zamieszczono w Aneksie (Aneks H.3).

Metoda oceny: Zastosowano formularz nr 3 przeznaczony do oceny terapii na podstawie badań jednoramiennych we wskazaniach obejmujących choroby sieroce (*orphan disease*) oraz we wskazaniach o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (*high unmet need*), gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR. W ocenie wykorzystano dane raportowane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie (74 pacjentów).

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Końcowa ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 3 wynosi 4 punkty (4/4) i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej z zastosowania ocenianej interwencji.

Wynik oceny: Terapia BREX uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali ESMO-MCBS (4/4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji docelowej.

Szczegółową ocenę korzyści klinicznej sotorasibu z zastosowaniem formularza 3 wg ESMO MCBS przedstawiono poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Ocena korzyści klinicznej BREX w badaniu ZUMA-2

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
BADANIE: ZUMA-2		
GRADE 3		
PFS $\geq$ 6 mies.	-	ORR pierwszorzędnym punktem końcowym
ORR (PR+CR) $\geq$ 60%	✓	ORR wynoszący 85%-
ORR (PR+CR) $\geq$ 20% i < 60% i czas trwania odpowiedzi $\geq$ 9 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
GRADE 2		
PFS $\geq$ 3 i < 6 mies	-	ORR pierwszorzędnym punktem końcowym
ORR (PR+CR) $\geq$ 40% i < 60%	-	spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) $\geq$ 20% i < 40% i czas trwania odpowiedzi $\geq$ 6 mies. i < 9 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 1		
PFS 2 – <3 mies.	-	ORR pierwszorzędownym punktem końcowym
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% % i czas trwania odpowiedzi <6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) >10% i <20% % i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
Wstępna ocena korzyści klinicznej		3
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4 ^a		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	✓	W badaniu dokonano oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz skali VAS
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	Zmniejszenie odsetka pacjentów, u których doszło do pogorszenia się jakości życia o ≥10 punktów skali EQ 5D VAS w 6 miesiącu
Czy występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie ^b	-	Nie odnotowano.
Dodatkowe punkty		+1
Końcowa ocena korzyści klinicznej	4 (KORZYŚĆ KLINICZNA)	

a) Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczbie.

b) *Nie dotyczy łysienia i miosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

8. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny (Wu 2024). Celem przeglądu było określenie niezaspokojonych potrzeb pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych standardową immunochemioterapią oraz porównanie wyników tego typu leczenia z wynikami leczenia BREX. W ramach przeglądu Wu 2024 zidentyfikowano 7 badań przedstawiających wyniki leczenia BREX i 19 badań przedstawiających wyniki leczenia terapią standardową. Wyniki badań zmetaanalizowano.

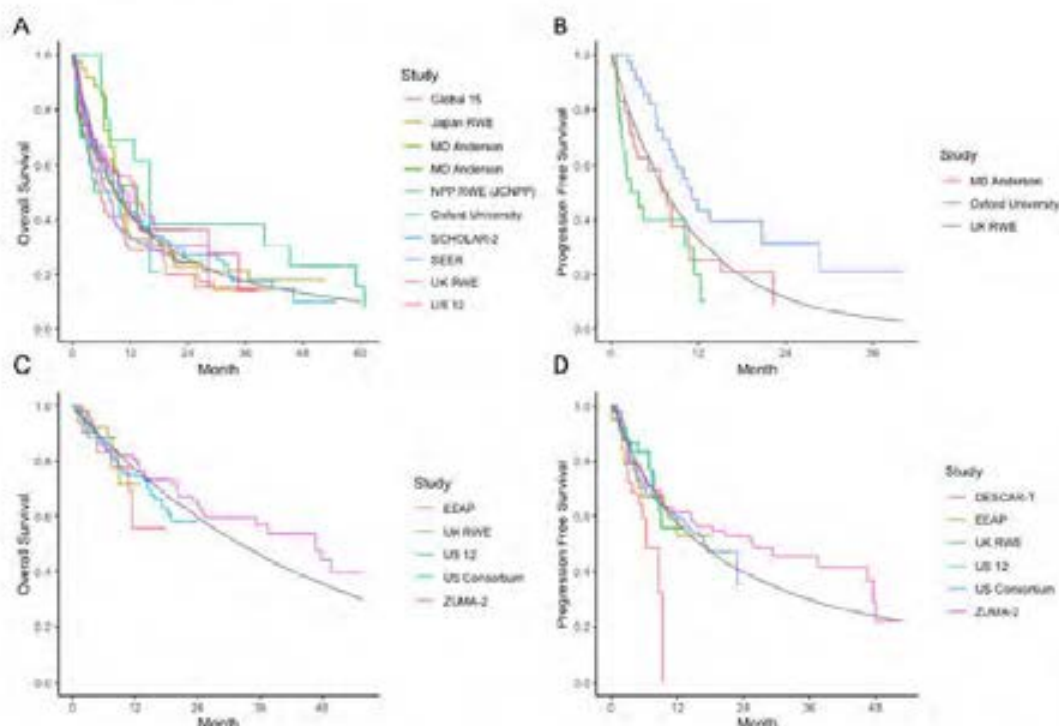
Skumulowane wyniki badań wskazały, że mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych BREX wynosi 32,1 mies., a w przypadku pacjentów leczonych SoC jest ponad 3-krotnie krótsza (9,1 mies.). Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 14,9 mies. w populacji pacjentów leczonych BREX, z kolei u pacjentów leczonych SoC było 2-krotnie krótsze i wyniosło 7,6 mies (Wykres 9).

Tabela 63.
Charakterystyka przeglądu Wu 2024 [35] wraz z oceną AMSTAR II

Kryterium	Opis
Cel	Określenie niezaspokojonych potrzeb u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu IBTK oraz porównanie skuteczności dostępnych terapii: SoC i BREX
Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	• Medline, • EMBASE, • EBM Reviews (data przeszukania: 26 października 2022 roku) Dodatkowe źródła: • Ręczne przeszukanie materiałów konferencyjnych ASH 2022 (dostępne po dacie przeszukania baz informacji medycznej)
Porównywane interwencje	• BREX, • BR • R-CHOP • VR-CAP • Hyper-CVAD • R-BAC • R-ESHAP • Bortezomib ± rytuksymab/bendamustyna • Lenalidomid ± rytuksymab • Wenetoklaks ± inne terapie celowane
Liczba badań (liczba pacjentów)	26 badań: • 19 badań opisujących SoC (N=1238) • 7 badań opisujących BREX (N=607)
Wnioski	Terapia BREX u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL wykazuje większą skuteczność niż terapia standardowa w zakresie OS (32,1 mies. vs 9,1 mies.), PFS (14,9 mies. vs 7,6 mies.) i odpowiedzi na leczenie (ORR: 87% vs 45%)
Ocena w skali AMSTAR2	Krytycznie niska

Wykres 9.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach przeglądu systematycznego Wu 2024 – przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby



A - Przeżycie całkowite pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych różnymi schematami immunochemioterapii; B - Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych różnymi schematami immunochemioterapii; C - Przeżycie całkowite pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX; D - Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX.

Tabela 64.

Skala oceny wiarygodności przeglądu systematycznego (AMSTAR 2) – tłumaczenie własne

Domena	Wu 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE

Domena	Wu 2024
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NIE
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	4 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	2 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:	Krytycznie niska

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania breksukabtagenu autoleucelu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL

Na stronie URPL odnaleziono komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia z lipca 2024 roku, informujący o ryzyku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T podczas stosowania terapii CAR-T skierowanych przeciwko CD19 lub BCMA, w tym produktu leczniczego Tecartus. W komunikacie zalecono monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów przez całe życie [59].

Na stronie agencji MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla breksukabtagenu autoleucelu.

Na stronie EMA odnaleziono opublikowane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) komunikaty, dotyczące zaleceń aktualizacji ChPL i ulotki dla pacjenta w celu dodania informacji o zdarzeniach niepożądanych: często występujących reakcjach związanych z podaniem leku oraz bardzo często występującym zespołem neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) [60, 61].

Ponadto w komunikatach PRAC odnaleziono informację zbieżną z komunikatem URPL o raportowanych przypadkach wtórnych nowotworów złośliwych z limfocytów T u pacjentów stosujących terapię CAR-T. W komunikacie z sierpnia 2024 roku zalecono dodanie informacji o występowaniu wtórnych nowotworów złośliwych w przypadku stosowania innych terapii CAR-T do ChPL Tecartus [62–64].

Również na stronie FDA odnaleziono komunikaty dotyczące zmian w ChPL Tecartus, dotyczących występowania nowotworów złośliwych z limfocytów T [65, 66].

DANE EMA – EMA (ADDREPORTS)

Dodatkowo w tabeli poniżej zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinny być uznawane jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance zgłoszono 1001 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu breksukabtagenu autoleucelu.

Tabela 65.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 23 marca 2025 roku)

Zdarzenia niepożądane	BREX
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	1001

DANE WHO – RAPORTU WHO / VIGIBASE

Dodatkowo w tabeli poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych na terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia na rynek. Dla breksukabtagenu autoleucelu zgłoszono 1534 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia układu nerwowego” oraz „zaburzenia układu immunologicznego”.

Tabela 66.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu BREX raportowanych przez WHO (stan na 23 marca 2025 roku)

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia (rok)	2018
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	174
Zaburzenia serca	104
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	4
Zaburzenia endokrynologiczne	7
Zaburzenia wzroku/oka	15
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	91
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	420
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	19
Zaburzenia układu immunologicznego	820

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Infekcje i infestacje	227
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	57
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	126
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	90
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	38
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	208
Zaburzenia układu nerwowego	793
Problemy z produktem	3
Zaburzenia psychiczne	113
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	60
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia układu oddechowego	117
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19
Okoliczności społeczne	5
Procedury chirurgiczne i medyczne	34
Zaburzenia naczyniowe	122

10. Wnioski

Leczenie CAR-T z zastosowaniem BREX jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, u których wystąpiło niepowodzenie terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK) np. ibrutynibem. Pacjenci z tej grupy wyróżniają się szczególnie wysoką, niezaspokojoną potrzebą medyczną wynikającą z niskiej liczby dostępnych opcji leczenia stwarzających szansę na długotrwałą odpowiedź i brak progresji MCL.

W badaniu klinicznym II fazy (ZUMA-2) mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych BREX w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wyniosła 46,5 mies. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 5. latach wynosiło 39%. U pacjentów włączonych do badania ZUMA-2 uzyskano medianę przeżycia wolnego od progresji wynoszącą 2 lata. Wysokie były odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (91%). U około 2/3 pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Wyniki uzyskane w warunkach kontrolowanych potwierdzono również w rzeczywistej praktyce klinicznej, gdzie odpowiedź na leczenie BREX uzyskano u 87–91% chorych.

Terapia BREX charakteryzuje się typowym dla terapii CAR-T, aczkolwiek akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wśród pacjentów leczonych BREX raportowano zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla immunoterapii spersonalizowanej tj. zespół uwalniania cytokin oraz objawy neurologiczne, jednak większość z nich cechowała się niskim stopniem ciężkości 1–2.



Na wysokie znaczenie terapeutyczne BREX wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – BREX uzyskał maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty).

Terapia BREX wykazuje bardzo wysoką skuteczność w populacji pacjentów z MCL będących po niepowodzeniu ibrutynibu (iBTK). BREX przyczynia się do uzyskiwania długotrwałych odpowiedzi na leczenie, co przekłada się na wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami. Wysoki efekt terapeutyczny BREX odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne w wnioskowanej populacji.

11. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

■ Brak porównań bezpośrednich BREX z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich ze wszystkimi tego konsekwencjami. Badanie ZUMA-2 dla BREX to badanie bez grupy kontrolnej, jednak w przypadku terapii CAR-T właśnie taka była najczęstsza metodyka badań rejestracyjnych (np. ZUMA-1, ZUMA-3, JULIET). Nie stanowiło to przeszkody w przeprowadzeniu procesów HTA oraz oceny wniosków refundacyjnych w Polsce, a także wydania pozytywnych decyzji refundacyjnych. Ponadto w ramach analizy przedstawiono wyniki opublikowanego porównania wyników badania ZUMA-2 z wynikami badania obserwacyjnego SCHOLAR-2 oraz [REDACTED]

2. Dość niska liczebność populacji docelowej w badaniu ZUMA-2 ($N = 74$). Należy jednak zauważyć, że MCL jest rzadkim chłoniakiem. W przypadku innej, objętej obecnie refundacją terapii CAR-T (produkt leczniczy Yescarta®), której wskazanie obejmuje częściej występującego chłoniaka DLBCL dowody kliniczne pochodziły z badania ZUMA-1 do którego włączono 101 pacjentów [67].

12. Dyskusja

MCL jest rzadką, nieuleczalną chorobą, którą najczęściej charakteryzuje agresywny przebieg. Standardem postępowania u pacjentów z MCL jest rozpoczęcie leczenia od schematu immunochemioterapii. Niestety u każdego pacjenta niezależnie od zastosowanego leczenia wcześniej czy później dochodzi do nawrotu choroby. Po każdym kolejnym nawrocie następuje wyraźne skrócenie odpowiedzi na leczenie i skrócenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), a w dalszej konsekwencji pogorszenie rokowania odnośnie do przeżycia całkowitego (OS).

Nadzieją dla chorych z opornym lub nawrotowym MCL okazały się być leki z grupy inhibitorów kinazy Brutona (iBTK). Przedstawicielem tej grupy leków jest ibrutynib. Odpowiedź na leczenie ibrutynibem jest dłuższa niż w przypadku powtórzenia immunochemioterapii. U około 20–30% pacjentów występuje pierwotna oporność na iBTK – pacjenci nie uzyskują nawet częściowej odpowiedzi na leczenie tego rodzaju terapią, u takich pacjentów możliwości terapeutyczne są ograniczone do ponownego zastosowania schematu immunochemioterapeutycznego.

W dniu 15 października 2020 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) przy EMA pozytywnie zaopiniował przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Tecartus®, przeznaczonego do leczenia nawrotowego lub opornego MCL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym terapii z zastosowaniem iBTK. Produkt Tecartus® należy do grupy spersonalizowanych immunoterapii przeciwnowotworowych nowej generacji i jest pierwszą tego typu opcją zarejestrowaną u chorych z MCL. Terapia polega na zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*), wiążących się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami.

Terapia Tecartus® znalazła się w wykazie Technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), a od września 2023 roku jest refundowana w ramach tej ścieżki dostępu do terapii.

Bardzo wysoka skuteczność terapii BREX została potwierdzona w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy ZUMA 2. W badaniu włączono 74 pacjentów poddanych leukaferizie, a ostatecznie terapię otrzymało 68 pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX (populacja mITT) w ponad 5-letnim okresie obserwacji (mediana 67,8 mies.) wyniosła 46,5 mies. Mediana przeżycia całkowitego chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie była bardzo długa i wyniosła 60,2 mies.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali BREX wyniosła ponad 2 lata. Bardzo wysoki odsetek pacjentów odpowiedział na leczenie (85% wszystkich zakwalifikowanych do badania ZUMA-2), a blisko 60% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź na otrzymaną terapię CAR-T.

Zanim BREX uzyskał refundację w Polsce, pacjenci byli leczeni różnymi schematami chemioterapii i chemoimmunoterapii. Wnioskowana interwencja została porównana pośrednio z przekrojem schematów leczenia, a wynik tych porównań wskazuje na bardzo duży potencjał terapeutyczny CAR-T w populacji docelowej. Wskazują na to niskie wartości HR odnotowywane w ramach porównań pośrednich.

Terapie CAR-T cechują się charakterystycznym dla nich profilem bezpieczeństwa, niemniej jest on już dobrze poznany przez klinicystów, ponieważ lek jest w refundacji od września 2023 roku. BREX jest też stosowany w innym wskazaniu – ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL).

Terapia BREX wykazuje bardzo wysoką skuteczność w populacji pacjentów z MCL będących po niepowodzeniu ibrutynibu (iBTK). BREX przyczynia się do uzyskiwania długotrwałych odpowiedzi na leczenie, co przekłada się na wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami. Wysoki efekt terapeutyczny BREX odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne w wnioskowanej populacji.

13. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (21.12.2021).
2. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (21.12.2021).
3. [REDACTED]
4. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Tecartus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf (25.2.2025).
5. [REDACTED]
6. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (14.10.2021).
7. The Cochrane Collaboration. (2021) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.2. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
8. Higgins J, Savovic J, Page M, Elbers R. (2021) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>.
9. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool. Current version. Dostęp: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2> (23.5.2022).
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
11. [REDACTED]
12. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten M-J, Milpied N, i in. (2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382(14):1331–1342.
13. Wang M, Munoz J, Goy AH, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Milpied N, i in. (2020) One-Year Follow-up of ZUMA-2, the Multicenter, Registrational Study of KTE-X19 in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Abstract 1120. Presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition virtual meeting. Dostęp: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136382> (11.5.2022).
14. Wang ML, Rossi JM, Munoz J, Goy A, Locke FL. (2021) OS3-3 PHARMACOLOGY AND EFFICACY OF KTE-X19 BY PRIOR BRUTON TYROSINE KINASE INHIBITOR EXPOSURE OR MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) MORPHOLOGY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MCL IN ZUMA-2. Dostęp: <https://ebmt2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/1324> (21.12.2021).
15. Wang ML, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA. (2021) OS19-4 ONE-YEAR FOLLOW-UP OF ZUMA-2, THE MULTICENTER, REGISTRATIONAL STUDY OF KTE-X19 IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL). Dostęp: <https://ebmt2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/1320> (21.12.2021).
16. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman J, Holmes H, Jaglowski S, Flinn I, McSweeney PA, Miklos DB, Kersten MJ, Bouabdallah K, Topp MS, i in. (2021) Outcomes with KTE-X19 in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) in ZUMA-2 who had progression of disease within 24 months of diagnosis (POD24). *JCO* 39(15_suppl):7547–7547.

17. Kersten MJ, Munoz J, Milpied N, Maglinte G, Crawford S, Solem C, Rao AV, Wang M. (2020) PCN324 Patient Reported Outcomes Among Kte-X19 CAR T Treated Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). *Value in Health* 23:S479.
18. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL. (2022) Three-year follow-up of outcomes with KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in ZUMA-2. Abstract #7518 presented at 2022 ASCO Annual Meeting. Dostęp: <https://d32wbias3z7pxg.cloudfront.net/meeting/288/abstract/pdf/288-14384-207240.pdf>.
19. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Bouabdallah K, i in. (2023) Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *JCO* 41(3):555–567.
20. Wang M, Goy A, Munoz J, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman J, Flinn IW, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Forcade E, Topp MS, Houot R, Beitinjaneh A, i in. (2024) Five-Year Outcomes of Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Treated with Brexucabtagene Autoleucl (Brexu-cel) in ZUMA-2 Cohorts 1 and 2. *Blood* 144(Supplement 1):4388.
21. Munoz J, Reagan PM, Goy AH, Miklos DB, Zheng D, Fang X, Shen RR, Siddiqi R, Kloos I, Kersten MJ, Wang M. (2022) Assessment of Durable Responses after Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in the ZUMA-2 Study in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). *Blood* 140(Supplement 1):9320–9322.
22. Munoz J, Reagan PM, Goy A, Miklos DB, Zheng D, Fang X, Shen RR, Siddiqi R, Kloos I, Kersten MJ, Wang M. (2023) PS3-2 Brexucabtagene autoleucl in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL) in ZUMA-2: Durable responder analysis. *Annals of Oncology* 34:S1380.
23. Oluwole OO, Reagan PM, Miklos DB, Locke FL, Goy A, Jacobson CA, Munoz JL, Forcade E, Topp MS, Zheng D, Nunes A, Zhang W, Shen RR, Kloos I, Kersten MJ, i in. (2023) Assessment of Early Intervention Strategies for Management of Cytokine Release Syndrome and Neurologic Events after Brexucabtagene Autoleucl (Brexu-Cel) Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) in ZUMA-2. *Blood* 142(Supplement 1):2120.
24. Pindoria L, Munoz J, Regan P, Goy A, Miklos D, Zheng D, Fang X, Shen R, Siddiqi R, Kloos I, Kersten MJ, Wang M. (2023) BSH23-PO88 | Assessment of durable responses after brexucabtagene autoleucl (brexu-cel) in relapsed/ refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL). *Br J Haematol* 113–114.
25. clinicaltrials.gov. NCT02601313. Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313> (21.12.2021).
26. EMA. (2020) EMA/588798/2020. Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells). CHMP assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf (21.12.2021).
27. NICE. (2021) Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta677> (17.12.2021).
28. FDA. (2020) Tecartus Approvall Letter. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/140415/download>.
29. Hess G, Dreyling M, Oberic L. KTE-X19 Versus standard of care for relapsed/refractory mantle cell lymphoma previously treated with bruton tyrosine kinase inhibitors: Real-world evidence from Europe. *HemaSphere* 5:360–361.
30. Hess G, Dreyling M, Obaric L. KTE-X19 versus Standard of Care for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Real World Evidence from Europe. Poster EHA-1751. EHA2021 Virtual June 2021. Dostęp: https://rjmgroupllc.com/wp-content/uploads/2021/07/EHA-2021-ITC-KTE-X19-vs-SOC-for-RR-MCL-post-BTKi_EU5-RW-Study-GS-opt.pdf.
31. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton KM, Vilmar A, Jerkeman M, Chen JM, Ohler A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Lambert J, Zilioli VR, Sancho J-M, i in. (2022) A Comparison of Overall Survival with Brexucabtagene Autoleucl (Brexu-cel) CAR T-Cell Therapy (ZUMA-2) and Standard of Care (SCHOLAR-2) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi). *Blood* 140(Supplement 1):10296–10299.
32. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, Vilmar A, Jerkeman M, Chen JMH, Ohler A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Lambert J, Zilioli VR, Sancho J-M, i in. (2023) Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *British Journal of Haematology* 202(4):749–759.
33. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton KM, Vilmar A, Jerkeman M, Chen JMH, Ohler A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Lambert J, Zilioli VR, Sancho J-M, i in. (2024) An Updated Comparison of Overall Survival with Brexucabtagene Autoleucl (Brexu-cel) CAR T-Cell Therapy (ZUMA-2) Versus Standard of Care (SCHOLAR-2) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi). *Transplantation and Cellular Therapy* 30(2, Supplement):S359–S360.

34. Hess G, Dreyling M, Martin P, Oberic M, Lucie G, Gine E, Zinzani P, Pier Luigi L, Linton K, Kim V, Vilmar A, Adam J, Jerkeman M, Mats C, Chen J, Jenny M. H., Ohler A, Anke S, Stilgenbauer S, Stephan T, Thieblemont C, Catherine L, Lambert J, Jonathan Z, Zilioli V, Vittorio Ruggero S, Sancho J, Juan-Manuel J, i in. (2024) Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 65(1):14–25.
35. Wu JJ, Wade S, Sally W., Itani T, Taha C, Castaigne J, Jean-Gabriel K, Kloos I, Ioana P, Peng W, Weimin K, Kanters S, Steve Z, Zoratti M, Michael J., Dreyling M, Martin P, Shah B, Bijal A, and Wang M. (2024) Unmet needs in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (r/r MCL) post-covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi): a systematic literature review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma* 65(11):1609–1622.
36. Wang Y, Jain P, Locke F, Maurer M, Frank M, Munoz J, Dahiya S, Beitinjane A, Jacobs M, McGuirk J, Vose J, Goy A, Hill B, Dorritie K, Oluwole O, i in. (2023) Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology* 41(14):.
37. Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, Lopez-Corral L, van Aalderen M, Kwon M, Martínez-Cibrian N, Bramanti S, Reguera-Ortega JL, Camacho-Arteaga L, Schmidt C, Marín-Niebla A, i in. (2022) Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Advances* 6(12):3606–3610.
38. Iacoboni G, Rejeski K, Camacho L, Chiappella A, Guadagnuolo S, Corral LL, Bastos-Oreiro M, Delgado Serrano J, Schmidt C, Carpio C, Reguera JL, Kwon M, Martín García-Sancho A, Zinzani PL, Corradini P, i in. (2021) Real-World Evidence of Brexucabtagene Autoleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 138(Supplement 1):2827.
39. O'Reilly MA, Wilson W, Burns D, Kuhn A, Seymour F, Uttenthal B, Besley C, Alajangi R, Creasey T, Paneesha S, Elliot J, Gonzalez Arias C, Iyengar S, Wilson MR, Delaney A, i in. (2024) Brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma in the United Kingdom: A real-world intention-to-treat analysis. *HemaSphere* 8(6):e87.
40. O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W, Burns D, Besley C, Creasey T, Uttenthal B, Elliot J, Roddie C, Kuhn A, Paneesha S, Seymour F, Iyengar S, Rubio L, Wilson M, i in. (2022) Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Real-World Outcomes in the United Kingdom. *Blood* 140(Supplement 1):7519–7521.
41. Nie EH, Su Y-J, Baird JH, Agarwal N, Bharadwaj S, Weng W-K, Smith M, Dahiya S, Han MH, Dunn JE, Kipp LB, Miklos DB, Scott BJ, Frank MJ. (2024) Clinical features of neurotoxicity after CD19 CAR T-cell therapy in mantle cell lymphoma. *Blood Advances* 8(6):1474–1486.
42. Nie E, Su Y-J, Baird J, Agarwal N, Bharadwaj S, Weng W-K, Dahiya S, Dunn J, Han M, Kipp L, Miklos D, Scott B, Frank M. (2024) Clinical and Neuroradiological Features of Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) Following CD19 CAR T-cell Therapy in Mantle Cell Lymphoma (MCL) (S23.007). *Neurology* 102(7_supplement_1):6545.
43. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho S-G, Bothos J, Goldberg JD, i in. (2016) Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 387(10020):770–778.
44. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, Calzada O, Cohen JB, Farmer L, Ghosh N, Tallarico M, Nabhan C, Costa LJ, Kenkre VP, Hari PN, i in. (2017) Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a „real world” study. *Hematol Oncol* 35(4):528–535.
45. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, Ok CY, Li S, Hagemeister F, Zeng D, Gong T, Chen W, Badillo M, Nomie K, Fayad L, i in. (2018) Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol* 183(4):578–587.
46. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, Rule S, Advani R, Ibbert D, Phillips T, Spurgeon S, Kozin E, Noto K, Chen Z, Jurczak W, i in. (2016) Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 127(12):1559–1563.
47. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, Hamadani M, Ghosh N, Reeder CB, Barnett E, Bravo M-LC, Martin P. (2017) Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol* 10(1):171.
48. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, Quaglia FM, McMillan A, Lambert J, Crosbie N, Rule S. (2020) Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol* 189(4):684–688.
49. McCulloch R, Lewis D, Crosbie N, Eyre TA, Bolam S, Arasaretnam A, Creasey T, Goradia H, McMillan A, Dawi S, Harrison S, Miles O, Robinson A, Dutton D, Wilson MR, i in. (2021) Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. *Br J Haematol* 193(2):290–298.
50. McCulloch R, Rule S, Eyre T, Bolam S, Creasey T, Dutton D, Dawi S., Wilson M. (2020) BSH2020-PO-092 Ibrutinib at first relapse for mantle cell lymphoma: a United Kingdom real world analysis of outcomes in 185 Patients. *Br J Haematol*.

51. Cencini E, Mecacci B, Morelli F, Ghio F, Romano I, Birtolo S, Simonetti F, Zoi V, Moretti S, Sant'Antonio E, Cuccaro A, Santini S, Kovalchuk S, Galimberti S, Bocchia M, i in. (2021) Ibrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a real-life, retrospective, multicenter trial on behalf of the "RTL" (regional Tuscan lymphoma network). *Am J Blood Res* 373–383.
52. Rai S, Tanizawa Y, Cai Z, Huang Y-J, Taipale K, Tajimi M. (2022) Outcomes for Recurrent Mantle Cell Lymphoma Post-Ibrutinib Therapy: A Retrospective Cohort Study from a Japanese Administrative Database. *Adv Ther* 39(10):4792–4807.
53. Rai S, Tanizawa Y, Cai Z, Tajimi M, Asou H, Huang Y-J, Taipale K, Bowman L. (2021) MCL-041: Outcomes for Recurrent Mantle Cell Lymphoma Post-BTK Inhibitor Therapy in Japan: An Administrative Database Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 21:S407–S408.
54. Kite, A Gilead Company. (2024) A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 1 and Cohort 2) (ZUMA-2). Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02601313> (26.3.2025).
55. Kite, A Gilead Company. (2025) A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3) (ZUMA-2). Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04880434> (26.3.2025).
56. Wang M, Goy A, Munoz J, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Flinn IW, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Forcade E, Topp MS, Houot R, Beitinjaneh A, i in. (2024) Poster 4388: Five-Year Outcomes of Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Treated With Brexucabtagene Autoleucl in ZUMA-2 Cohorts 1 and 2. American Society of Hematology Annual Meeting (18.3.2025).
57. AOTMiT. (2025) Tecartus (breksukabtagen autoleucl) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2005%2030%20OT%20425%202%202025%20Tecartus%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf> (12.6.2025).
58. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
59. URPL. (2024) Produkty lecznicze Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus i Yescarta (terapię CAR-T skierowane przeciwko CD19 lub BCMA): Ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/urpl/produkty-lecznicze-abecma-breyanzi-carvykti-kymriah-tecartus-i-yescarta-terapię-car-t-skierowane-przeciwko-cd19-lub-bcma-ryzyko-wystapienia-wtornego-nowotworu-zlosliwego-z-limfocytow-t> (5.3.2025).
60. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 August 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf (5.3.2025).
61. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 5-8 February 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf (5.3.2025).
62. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf (6.3.2025).
63. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf (6.3.2025).
64. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 10-13 June 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-june-2024_en.pdf (6.3.2025).
65. FDA. (2024) January 23, 2024 Safety Labeling Change Notification Letter - TECARTUS. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/175652/download> (6.3.2025).
66. FDA. (2024) July - September 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
67. AOTMiT. (2020) Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (axicabtagene ciloleucl) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucl chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”. analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf.
68. ESMO. (2017) ESMO-magnitude of clinical benefit scale v1.1. Evaluation form 3. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/117393/2059180/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-3.pdf>.

14. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	9
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla BREX	12
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów	12
Tabela 4.	Publikacje włączone do analizy klinicznej dotyczące efektywności klinicznej BREX.....	18
Tabela 5.	Publikacje włączone do analizy klinicznej dotyczące efektywności rzeczywistej BREX.....	19
Tabela 6.	Badania włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (SoC).....	21
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i SCHOLAR-2 odnośnie do charakterystyki pacjentów	28
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do metodyki.....	31
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do populacji.....	31
Tabela 10.	Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do stosowanych interwencji	33
Tabela 11.	Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do dostępności punktów końcowych	34
Tabela 12.	Ocena homogeniczności badań ZUMA-2 i badań dla SoC odnośnie do definicji punktów końcowych	35
Tabela 13.	Ocena homogeniczności badań SCHOLAR-2 i badań dla SoC [REDACTED] odnośnie do metodyki	36
Tabela 14.	Ocena homogeniczności badań SCHOLAR-2 i badań dla SoC [REDACTED] odnośnie do populacji	36
Tabela 15.	Ocena homogeniczności badań SCHOLAR-2 i badań dla SoC [REDACTED] odnośnie do stosowanej interwencji.....	38
Tabela 16.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2	40
Tabela 17.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2	41
Tabela 18.	Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie	41
Tabela 19.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2.....	42
Tabela 20.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2.....	43
Tabela 21.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2.....	44
Tabela 22.	Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2	45
Tabela 23.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2.....	46
Tabela 24.	Bezpieczeństwo terapii u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2	47
Tabela 25.	Szczegółowe AE raportowane u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2	47
Tabela 26.	Szczegółowe TRAE raportowane u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2*	48
Tabela 27.	SAE uznane za związane z leczeniem w badaniu ZUMA-2*.....	50
Tabela 28.	Objawy zespołu uwalniania cytokin (CRS) w badaniu ZUMA-2.....	50
Tabela 29.	Zdarzenia neurologiczne 3,4 i 5 stopnia, które wystąpiły u przynajmniej 3 pacjentów w badaniu ZUMA-2.....	51
Tabela 30.	Zakażenia, które wystąpiły u przynajmniej 2 pacjentów w badaniu ZUMA-2.....	51

Tabela 31.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w badaniu ZUMA-2	51
Tabela 32.	Ocena jakości życia pacjentów, u których zastosowano BREX mierzona kwestionariuszem EQ 5D w badaniu ZUMA-2	52
Tabela 33.	Średnia zmiana jakości życia pacjentów, u których zastosowano BREX mierzona skalą EQ-5D-VAS w badaniu ZUMA-2	53
Tabela 34.	Odsetek pacjentów leczonych BREX, u których doszło do pogorszenia jakości życia o ≥ 10 punktów skali EQ-5D-VAS względem wartości wyjściowej w badaniu ZUMA-2	53
[Redacted Section]		
Tabela 36.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego BREX vs SoC (na podstawie SCHOLAR-2)	55
Tabela 37.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego BREX vs SoC (na podstawie SCHOLAR-2) – aktualizacja (dane uwzględniające populację IL badania SCHOLAR-2)	56
Tabela 38.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego BREX vs SoC (na podstawie SCHOLAR-2) – aktualizacja (dane uwzględniające populację <i>period-prevalence</i> badania SCHOLAR-2)	57
[Redacted Section]		
[Redacted Section]		
[Redacted Section]		
[Redacted Section]		
[Redacted Section]		
[Redacted Section]		
[Redacted Section]		
Tabela 45.	Przeżycie całkowite wśród pacjentów włączonych do badań	61
Tabela 46.	Przeżycie wolne od progresji wśród pacjentów włączonych do badań	62
Tabela 47.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów włączonych do badań	62
Tabela 48.	Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania BREX vs SoC (badanie MCL-004) – zestawienie wyników	63
Tabela 49.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu RWD O'Reilly 2024	64
Tabela 50.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów leczonych BREX w badaniu RWD O'Reilly 2024	64
Tabela 51.	Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu leczonych BREX w badaniach RWD	64
Tabela 52.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu RWD O'Reilly 2024	65
Tabela 53.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji pacjentów leczonych BREX w badaniu RWD O'Reilly 2024	65
Tabela 54.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji pacjentów leczonych BREX w badaniu RWD Iacobini 2022	65
Tabela 55.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w ramach badań dotyczących efektywności rzeczywistej	66
Tabela 56.	Bezpieczeństwo terapii BREX w badaniach dotyczących efektywności rzeczywistej w obszarze CSR i zdarzeń neurologicznych	66
Tabela 57.	Zdarzenia niepożądane BREX w badaniach efektywności rzeczywistej	66
Tabela 58.	Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia BREX w ramach programu lekowego B.12.FM. wg SMPT	67
Tabela 59.	Odpowiedź na leczenie BREX w programie lekowym B.12.FM.	68
Tabela 60.	Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów leczonych BREX	69
Tabela 61.	Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów, w populacji pacjentów leczonych BREX w programie lekowym B.12.FM.	70
Tabela 62.	Ocena korzyści klinicznej BREX w badaniu ZUMA-2	71
Tabela 63.	Charakterystyka przeglądu Wu 2024 [35] wraz z oceną AMSTAR II	73

Tabela 64.	Skala oceny wiarygodności przeglądu systematycznego (AMSTAR 2) – tłumaczenie własne.....	74
Tabela 65.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 23 marca 2025 roku).....	77
Tabela 66.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu BREX raportowanych przez WHO (stan na 23 marca 2025 roku)	77
Tabela 63.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla BREX w bazie PubMed.....	91
Tabela 64.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla BREX w bazie Embase.....	91
Tabela 65.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla BREX w bazie Cochrane	92
Tabela 66.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków.....	92
Tabela 67.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji BREX.....	95
[REDACTED]		
Tabela 69.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla SoC w bazie PubMed	101
Tabela 70.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla SoC w bazie Embase.....	103
Tabela 71.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla SoC w bazie Cochrane	105
Tabela 72.	Badania włączone do analizy ilościowej [REDACTED], ale nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.....	106
Tabela 73.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla komparatora SoC	106
Tabela 74.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla komparatora SoC.....	108
Tabela 75.	Charakterystyka badań dotyczących efektywności rzeczywistej BREX	136
Tabela 76.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej przeprowadzona z zastosowaniem skali NICE.....	137
Tabela 77.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Dreyling 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	138
Tabela 78.	Ocena wiarygodności badań dotyczących efektywności rzeczywistej BREX z zastosowaniem skali NICE.....	141
Tabela 79.	Ocena wiarygodności badań dotyczących efektywności rzeczywistej BREX z zastosowaniem skali NICE.....	141
Tabela 80.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 – populacja ITT	142
Tabela 81.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX (badanie ZUMA-2) – populacja ITT	142
Tabela 82.	Bezpieczeństwo terapii ogółem w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2.....	143
Tabela 83.	Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 (dla mediany czasu obserwacji 12,3 mies.).....	143
Tabela 84.	Ekspozycja na leczenie BREX stosowanego u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych w ramach badania ZUMA-2.....	143
Tabela 85.	Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu MCL-004	144
Tabela 86.	TRAE raportowane w badaniu MCL-004	144
Tabela 87.	AE raportowane w badaniu Rai 2022 według schematu leczenia po ibrutynibie	145
Tabela 88.	Średnia przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL stosujących SoC – wynik metaanalizy*	146
Tabela 89.	Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne na podstawie [67].....	150

Rysunki

Wykresy

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Przeszukania dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 67.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla BREX w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji
#1	Brexucabtagene[all]	26	126
#2	Brexucabtagene[MeSH Terms]**	0	27
#3	Brexucabtagene autoleucel[all]	26	121
#4	Brexucabtagene autoleucel[MeSH Terms]**	0	27
#5	"KTE-X19"[all]	11	23
#6	"autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-X19"[all]	0	0
#7	"KTE-X19 CAR"[all]	0	0
#8	"anti-CD19 KTE-X19"[all]	0	0
#9	"anti CD19 KTE X19 CAR"[all]	0	0
#10	"autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells"[all]	0	0
#11	Tecartus[all]	30	131
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	35	142
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: from 2022/02/21 – 3000/12/12	x	106
Data przeszukania: 22 lutego 2022 roku			
Data przeszukania aktualizacyjnego: 4 marca 2025 roku			

**Supplementary Concept. Słowo kluczowe „Brexucabtagene” po zastosowaniu MeSH daje wyniki odpowiadające „Brexucabtagene autoleucel”.

Tabela 68.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla BREX w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji
#1	brexucabtagene AND [embase]/lim	133	831
#2	'brexucabtagene autoleucel' AND [embase]/lim	132	822
#3	'brexucabtagene autoleucel'/exp AND [embase]/lim	126	808
#4	'kte-x19' AND [embase]/lim	51	93
#5	'autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-X19' AND [embase]/lim	0	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji
#6	'kte-X19 car' AND [embase]/lim	6	9
#7	'anti-cd19 kte-19' AND [embase]/lim	0	0
#8	'anti-cd19 kte-19 car' AND [embase]/lim	0	0
#9	'autologous anti-cd19-transduced cd3+ cells' AND [embase]/lim	0	0
#10	tecartus AND [embase]/lim	27	159
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	146	849
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 AND [21-02-2022]/sd	x	715
Data przeszukania: 22 lutego 2022 roku Data przeszukania aktualizacyjnego: 4 marca 2025 roku			

Tabela 69.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego dla BREX w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji
#1	brexucabtagene	0	7
#2	'Brexucabtagene autoleucl'	0	7
#3	'KTE-X19'	2	3
#4	'autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-X19'	0	0
#5	'KTE-X19'	1	3
#6	'anti-CD19 KTE-X19'	2	2
#7	'anti CD19 KTE X19 CAR'	1	1
#8	'autologous anti-CD19 transduced CD3 cells'	0	0
#9	Tecartus	0	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2	9
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 with Cochrane Library publication date from Feb 2022 to present	x	7
Data przeszukania: 22 lutego 2022 roku Data przeszukania aktualizacyjnego: 4 marca 2025 roku			

A.1.2. Dodatkowe źródła

Tabela 70.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Wynik wyszukiwania aktualizacyjnego (12.03.2025)
Towarzystwa naukowe			

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Wynik wyszukiwania aktualizacyjnego (12.03.2025)
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Brexucabtagene Tecartus	1 (0) 0	20 (0) 1 (0)
ASH - The American Society of Hematology https://www.hematology.org/	Brexucabtagene Tecartus	9 (0) 2 (0)	10 (0) 5 (0)
ASH Publications™ https://ashpublications.org	Brexucabtagene Tecartus	x	246 (1) 30 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Brexucabtagene Tecartus	6 (0) 0	4 (0) 3 (0)
EORTC - Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka http://www.eortc.org/	Brexucabtagene Tecartus	0 0	0 0
EHA – Europejskie stowarzyszenie Hematologów (https://library.ehaweb.org/eha/#!~:men u=16~browseby=9~sortby=1~trend=4016)	Brexucabtagene Tecartus	1 (0) 0	12 (0) 1 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Brexucabtagene autoleucl Tecartus	0 0	0 1 (0)
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Brexucabtagene autoleucl Tecartus	0 0	x
PLRG - Polska Grupa Badawcza Chłoniaków http://www.plrg.pl/	Przeszukanie ręczne	0	0
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Brexucabtagene autoleucl Tecartus	1 (1) 0	7 (0) 3 (0)
FDA https://www.fda.gov/	Brexucabtagene autoleucl Tecartus	41 (1) 45 (0)	45 (0) 54 (0)
EMA https://www.ema.europa.eu/	Brexucabtagene autoleucl Tecartus	27 (1) 68 (1*)	5 (0) 17 (0)
CT https://clinicaltrials.gov	Brexucabtagene autoleucl Tecartus	8 (1) 4 (1*)	19 (0) 9 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Brexucabtagene autoleucl Tecartus	0 2 (1)	0 4 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
Gilead Sciences https://www.gileadclinicaltrials.com/	Brexucabtagene autoleucl Tecartus	2 (0)	8 (0)

*Publikacja już włączona w ramach wyników dla zapytania „Brexucabtagene autoleucl”

**Przeszukanie prowadzone w ramach aktualizacji analizy.

A.1.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 71.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji BREX

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Ananth 2023	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Ananth, S.; Su, Y.-J.; Hamilton, M.P.; Agarwal, N.; Weng, W.-K.; Dahiya, S.; Bharadwaj, S.; Mallampeti, J.; Smith, M.; Kong, K.A.; Tzoy, A.; Miklos, D.B.; Frank, M.J. Post-CAR-T Minimal Residual Disease (MRD) Monitoring in Mantle Cell Lymphoma Enables Early Relapse Detection. <i>Blood</i> . 2023;142:1673
2.	Anderson 2021	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Anderson, Mary Kate; Torosyan, Annie; Halford, Zachery. Brexucabtagene Autoleucel: A Novel Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma. <i>Ann Pharmacother</i> . 2021 Aug 2;10600280211026338. doi: 10.1177/10600280211026338.
3.	Borogovac 2021	METODYKA	Opis programu dotyczącego leczenia CAR-T, uwzględnienie tylko 1 pacjenta stosującego BREX	Borogovac, A.; Keruakous, A.R.; Bycko, M.; Holter Chakrabarty, J.; Ibrahim, S.; Khawandanah, M.O.; Selby, G.B.; Yuen, C.; Schmidt, S.A.; Al-Juhaishi, T.; Wieduwilt, M.; Asch, A.S.. Successful Development of an Outpatient Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy Program. <i>Blood</i> . 2021;138:4821
4.	Borsato 2021	POPULACJA	Opis rejestru dotyczącego pacjentów leczonych CAR-T, uwzględnienie tylko 1 pacjenta z MCL stosującego BREX	Borsato, J.; Schwierz, V.; Ranchon, F.; Caffin, A.-G.; Sesques, P.; Ferrant, E.; Safar, V.; Gottier, C.; Lefort, C.; Huot, L.; Salles, G.; Bachy, E.; Ghesquieres, H.; Rioufol, C. Real-world drug use and complementary and alternative medicines practice in lymphoma patients treated with car t cells in a french university hospital. <i>HemaSphere</i> . 2021;5:733-734
5.	Chong 2020	METODYKA	Opracowanie wtórne dotyczące leczenia DLBCL	Chong, E.A.; Porter, D.L. Immunotherapy with cells. <i>Hematology (United States)</i> . 2020;20:590-597
6.	Chong 2023	INTERWENCJA	Analiza dotycząca terapii limfodeplecyjnej stosowanej przed zastosowaniem BREX	Chong, E.A.; Gerson, J.N.; Nasta, S.D.; Landsburg, D.J.; Barta, S.K.; Svoboda, J.; Weber, E.; Chong, E.R.; Schuster, S.J. Outcomes with bendamustine lymphodepletion prior to brexucabtagene autoleucel for mantle cell lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41:e19540
7.	Dreger 2024	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Dreger, P.; Schmidtmann, I.; Simon, L.; Vucinic, V.; Franke, G.-N.; Subklewe, M.; Rejeski, K.; Schubert, M.-L.; Aydilek, E.; Wulf, G.; Wagner-Drouet, E.-M.; Penack, O.; Teipel, R.; Von Tresckow, Brexu-cel for r/r MCL in the German/Swiss real-world: Beware of infections, but not of elderly patients. A GLA/EMCL/DRST/ SAKK analysis. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2024;47:96
8.	Dreyling 2023	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Dreyling, M.; Shah, B.; Wu, J.; Itani, T.; Zoratti, M.; Kanters, S.; Wade, S.; Peng, W.; Castaigne, J.-G.; Kloos, I.; Wang, M. Unmet Need in Relapsed/Refractory (RR) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Post-Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi): Systematic Literature Review and Meta-Analysis. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2023;23:S461-S462
9.	Figura 2021	INTERWENCJA	Analiza dotycząca terapii pomostowej stosowanej przed BREX	Figura, N.; Sim, A.; Dahiya, S.; Lutfi, F.; Rapoport, A.; Mohindra, P.; Dohm, A.; Chavez, J.; Shah, B.; Khimani, F.; Lazaryan, A.; Davila, M.; Bachmeier, C.; Nishihori, T.; Liu, H.; Kim, S.; Locke, F.; Jain, M.; Robinson, T. Bridging Radiotherapy prior to Brexucabtagene Autoleucel CAR T-Cell Therapy in Mantle Cell Lymphoma. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2021;161:S894-S895

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
10.	Goy	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Goy, A.; Jacobson, C.A.; Flinn, I.W.; Hill, B.T.; Weng, W.-K.; Mountjoy, L.; Olalekan, O.; Zheng, D.; Nunes, A.; Zhang, W.; Shen, R.R.; Kloos, I.; Wang, M.L. Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Treated with Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) in ZUMA-2 and ZUMA-18, an Expanded Access Study. <i>Blood</i> . 2023;142:106
11.	Heini 2021	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Heini, A.; Kronig, M.-N.; Bacher, U.; Mansouri Taleghani, B.; Novak, U.; Pabst, T. Real-world experience with CAR-T therapy with Brexucabtagene Autoleucel for advanced relapsed mantle cell lymphoma. <i>Swiss Medical Weekly</i> . 2021;151:2S
12.	Heini 2022	INNE	List do edytora	Heini, A.D.; Bacher, U.; Kronig, M.-N.; Wiedemann, G.; Novak, U.; Zeerleder, S.; Mansouri Taleghani, B.; Daskalakis, M.; Pabst, T. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed mantle cell lymphoma: real-world experience from a single tertiary care center. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2022;57:1010-1012
13.	Herbaux 2021	INNE	List do autora	Herbaux, C.; Bret, C.; Di Blasi, R.; Bachy, E.; Beauvais, D.; Gat, E.; Gastinne, T.; Broussais, F.; Cartron, G.; Cuffel, A.; Ysebaert, L.; Roussel, M.; Bouabdallah, K.; Guy, J.; Campidelli, A.; Van Laethem, F.; Casasnovas, R.-O.; Dulery, R.; Morschhauser, F.; Caillat-Zucman, S.; Houot, R.; Le Gouill, S. Kte-x19 in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma, a 'real-life' study from the DESCAR-T registry and lisa group. <i>Blood</i> . 2021;138:743
14.	Herbaux 2024	INNE	List do autora	Herbaux, Charles; Bret, Caroline; Bachy, Emmanuel; Bories, Pierre; Di Blasi, Roberta; Cuffel, Alexis; Gastinne, Thomas; Lamy, Thierry; Roussel, Mikael; Bouabdallah, Krime; Beauvais, David; Cartron, Guillaume; Bay, Jacques-Olivier; Blaise, Didier; Rubio, Marie-Therese; Mohly, Mohamad; Le Bras, Fabien; Casasnovas, Olivier; Guy, Julien; Guidez, Stephanie; Llorente, Cristina Castilla; Hermine, Olivier; La Rochelle, Laurianne Drieu; Carras, Sylvain; Guffroy, Blandine; Caillat-Zucman, Sophie; Houot, Roch; Le Gouill, Steven. Brexucabtagene autoleucel in relapsed or refractory mantle cell lymphoma, intention-to-treat use in the DESCAR-T registry. <i>Haematologica</i> . 2024 Nov 1;109(11):3745-3750. doi: 10.3324/haematol.2023.284786. http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2023.284786
15.	Jain 2022	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Jain P, Wang Y, Locke FL, Munoz J, Beitinjaneh A, Frank MJ, Dahiya S, Jacobs MT, Hill BT, Lekakis LJ, Miklos DB, Ghobadi A, Neelapu SS, Lin Y, Wang M, i in. (2022) Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Real-world experience from the United States lymphoma CAR T consortium. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e19583
16.	Johnson 2025	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Johnson, G.; Akhom, P.A.; Hoeyneck, B.; Patel, V.G.; Bhaskar, S.T.; Dholaria, D.B.; Long, N.C.; Baer, B.; Ali, N.; Gatwood, K.S.; Savani, B.N.; Jallouk, A.; Bilibio, E.; Jerkins, D.J.H.; Jayani, R.V. Brexucabtagene Autoleucel in the Outpatient Setting, a Single Institution Experience. <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 2025;31:S237
17.	Kallam 2023	METODYKA	Praca poglądowa	Kallam, A.; Danilov, A.; Phillips, T.J. CAR T-Cell Therapy and Bispecific Antibodies in Mantle Cell Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2023;23:S124-S125
18.	Kambhampati 2023	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Kambhampati, S.; Ahmed, N.; Hamadani, M.; Grover, N.S.; Shadman, M.; Locke, F.L.; Gerson, J.M.; Frank, M.J.; Budde, L.E.; Wang, M.; Hu, Z.-H.; Nunes, A.; Dalton, D.; Kloos, I.; Lee, D.; Xu, H.; Pasquini, M.C.; Herrera, A.F. Real-world outcomes of brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) for relapsed or refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL): A CIBMTR subgroup analysis by prior treatment. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41:7507

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
19.	Kambhampati 2023	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Kambhampati, S.; Ahmed, N.; Hamadani, M.; Kim, S.; Hemmer, M.T.; Grover, N.S.; Shadman, M.; Beitinjaneh, A.; Budde, L.E.; Gerson, J.; Jacobson, C.A.; Locke, F.L.; Nasla, D.S.; Wang, M.L.; Weng, W.-K.; Yan, J.; Nunes, A.; Dalton, D.; Wu, J.J.; Abdeldaim, A.; Hu, Z.-H.; Pasquini, M.; Herrera, A.F. Real-World Outcomes of Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) for Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): A CIBMTR Subgroup Analysis of High-Risk Characteristics. <i>Blood</i> . 2023;142:107
20.	Khurana 2021	METODYKA	Analiza pojedynczego przypadku	Khurana, Arushi; Dalland, Joanna C; Young, Jason R; Inwards, David J; Paludo, Jonas. Brexucabtagene autoleucel therapy induces complete remission in a primary refractory blastoid mantle cell lymphoma with neurolymphomatosis. <i>Am J Hematol</i> . 2021 Aug 1;96(8):E298-E301. doi: 10.1002/ajh.26233. Epub 2021 May 29.
21.	Korell 2021	POPULACJA	Analiza łączna pacjentów z różnymi typami NHL	Korell, F.; Penack, O.; Schmitt, M.; MÄtler-Tidow, C.; Bullinger, L.; Dreger, P.; Luft, T. Easix Predicts Severe Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neuro-Toxicity Syndrome (ICANS) in Patients Receiving CD19- Directed Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Therapy. <i>Blood</i> . 2021;138:3861
22.	Lee 2021	POPULACJA	Analiza łączna pacjentów z różnymi typami NHL	Lee, D.H.; Chandrasekhar, S.; Jain, M.; Chavez, J.; Shah, B.; Lazaryan, A.; Khimani, F.; Nishihori, T.; Bachmeier, C.; Fradley, M.; Jeong, D.; Locke, F.L.; Oliveira, G.; Alomar, M. Active surveillance of cardiotoxicity with cardiac biomarkers during chimeric antigen receptor t-cell therapy. <i>Circulation</i> . 2021;144:
23.	Lionel 2024	METODYKA	Opis 4 przypadków	Lionel, Anath C; Gurumurthi, Ashwathi; Fetooh, Ahmed; Eldaya, Rami; Ahmed, Sairah; Iyer, Swaminathan P; Nastoupil, Loretta J; Westin, Jason; Nair, Ranjit; Fayad, Luis; Malpica, Luis; Tummala, Sudhakar; Flowers, Christopher; Neelapu, Sattva S; Wang, Michael L; Jain, Preetesh. Efficacy and safety of brexucabtagene autoleucel CAR T-cell therapy with BTK inhibitors in the treatment of relapsed mantle cell lymphoma with central nervous system involvement. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2024 May;65(5):669-673. doi: 10.1080/10428194.2024.2304622. Epub 2024 Jan 22. http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2024.2304622
24.	Locke 2022	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Locke, F.; Hu, Z.-H.; Gerson, J.; Frank, M.J.; Budde, L.E.; Wang, M.; Logan, B.; Kloos, I.; Siddiqi, R.; Shah, J.; Xu, H.; Pasquini, M. REAL-WORLD OUTCOMES OF BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL (BREXU-CEL) FOR THE TREATMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) IN THE UNITED STATES (US). <i>HemaSphere</i> . 2022;6:2548-2549
25.	Mian 2021	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Mian, Agrima; Hill, Brian T. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2021 Apr;21(4):435-441. doi: 10.1080/14712598.2021.1889510. Epub 2021 Mar 11.
26.	Monfrini 2021	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Monfrini, C.; Magni, M.; Aragona, V.; Vella, C.; Crippa, L.; Fardella, E.; Doderio, A.; Chiappella, A.; Guidetti, A.; Corradini, P.; Carniti, C. Monitoring commercial anti-cd19 car t-cell product expansion kinetics: Real-world applications of a novel droplet digital pcr assay and of multiparametric flow cytometry. <i>HemaSphere</i> . 2021;5:331
27.	NA 2022	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	NA. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Real-World Experience From the US Lymphoma CAR T Consortium. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 2022;20:16-17

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
28.	NA 2022	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	NA. KTE-X19 in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, a Real-Life Study From the DESCAR-T Registry and LYSA Group. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2022;20:15-16
29.	NA 2023	METODYKA	Praca poglądowa	NA. Brexucabtagene autoleucel for mantle cell lymphoma, B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Aust Prescr. 2023 Aug;46(2):40-41. doi: 10.18773/austprescr.2023.011. http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2023.011
30.	Rejeski 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem niniejszej analizy klinicznej	Rejeski, K.; Wang, Y.; Albanyan, O.; Munoz, J.L.; Sesques, P.; Iacoboni, G.; LAlpez Corral, L.; Mohy, R.; Dreyling, M.; Locke, F.L.; Barba, P.; Bachy, E.; Lin, Y.; Subklewe, M.; Jain, M.D. The CAR-Hematotox Score Identifies Patients at High Risk for Hematological Toxicity, Infections and Poor Clinical Outcomes Following Brexucabtagene Autoleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Blood. 2022;140:651-653
31.	Romancik 2021	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Romancik, J.T.; Goyal, S.; Gerson, J.N.; Ballard, H.J.; Sawalha, Y.; Bond, D.A.; Rogalski, M.J.; Greenwell, I.B.; van Besien, K.; Yamshon, S.; Karmali, R.; Nizamuddin, I.; Torka, P.; Chow, V.A.; Shadman, M.; Ghosh, N.; Moyo, T.K.; Fenske, T.S.; Rozazadeh, A.; Grover, N.S.; Maddocks, K.J.; Jacobson, C.; Cohen, J.B. Analysis of Outcomes and Predictors of Response in Patients with Relapsed Mantle Cell Lymphoma Treated with Brexucabtagene Autoleucel. Blood. 2021;138:1756
32.	Romero 2020	METODYKA	Praca poglądowa	Romero, Diana. KTE-X19 active in MCL. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Jun;17(6):336. doi: 10.1038/s41571-020-0373-3.
33.	Shouse 2021	POPULACJA	Analiza łączna pacjentów z DLBCL, FL i MCL	Shouse, G.; Tran, R.; Osborn, J.; Budde, L.E.. Physical Therapy Assessment of Baseline Function and Endurance Predicts Short Term Outcomes in Commercial CAR T Patients with Lymphoma. Blood. 2021;138:570
34.	Silverman 2021	INTERWENCJA	Analiza dotycząca terapii pomostowej stosowanej przed BREX	Silverman, E.A.; Hubbeling, H.; Palomba, M.L.; Wijetunga, N.A.; Tringale, K.; Lebow, E.; Alarcon Tomas, A.; Shouval, R.; Batlevi, C.L.; Brentjens, R.J.; Dahi, P.B.; Giralt, S.A.; Lin, R.J.; Park, J.H.; Scordo, M.; Sauter, C.S.; Shah, G.L.; Perales, M.-A.; Hajj, C.; Yahalom, J.; Imber, B.S.. Five-Year Experience Using Bridging Radiotherapy Prior to Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapies for B-Cell Malignancies at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Blood. 2021;138:2507
35.	Tessoulin 2020	INNE	Język publikacji. Publikacja w języku francuskim	Tessoulin, B.; Le Gouill, S. Approved and new indications of CART T-cells in Non-Hodgkin Lymphomas. Hematologie. 2020;26:24-37
36.	Wang 2020	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Wang, M.; Rossi, J.M.; Munoz, J.; Goy, A.; Locke, F.L.; Reagan, P.M.; Jacobson, C.A.; Hill, B.T.; Holmes, H.; Jaglowski, S.M.; Peng, W.; Zheng, L.; Fang, X.; Xue, A.; Rao, A.V.; Bot, A.. Product characteristics and pharmacological profile of KTEX19 in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) in the phase II registrational ZUMA-2 trial. Journal of Clinical Oncology. 2020;38.
37.	Wang 2020	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Wang, Michael; Jain, Preetesh; Chi, T Linda; Chen, Sheree E; Heimberger, Amy; Weathers, Shiao-Pei; Zheng, Lianqing; Rao, Arati V; Rossi, John M. Management of a patient with mantle cell lymphoma who developed severe neurotoxicity after chimeric antigen receptor T-cell therapy in ZUMA-2. J Immunother Cancer. 2020 Oct;8(2):e001114. doi: 10.1136/jitc-2020-001114.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
38.	Wang 2021	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Wang, Y.; Jain, P.; Locke, F.L.; Munoz, J.; Maurer, M.J.; Beitinjaneh, A.; Frank, M.J.; Dahiya, S.; McGuirk, J.P.; Jacobs, M.T.; Goy, A.H.; Vose, J.M.; Hill, B.T.; Oluwole, O.O.; Deol, A.; Shah, B.D.; Paludo, J.; Wang, T.; Lekakis, L.J.; Miklos, D.B.; Rapoport, A.P.; Ghobadi, A.; Neelapu, S.S.; Lin, Y.; Wang, M.; Jain, M.D. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Real World Experience from the US Lymphoma CAR T Consortium. <i>Blood</i> . 2021;138:744
39.	Wang 2022	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Wang, Y.; Jain, P.; Locke, F.; Maurer, M.; Frank, M.; Munoz, J.; Dahiya, S.; Beitinjaneh, A.; Jacobs, M.; McGuirk, J.; Vose, J.; Goy, A.; Andreadis, C.; Hill, B.; Dormie, K.; Oluwole, O.; Deol, A.; Shah, B.; Paludo, J.; Wang, T.; Banerjee, R.; Neelapu, S.; Miklos, D.; Rapoport, A.; Lekakis, L.; Ghobadi, A.; Lin, Y.; Wang, M.; Jain, M. BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL FOR RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA IN ROUTINE PRACTICE: UPDATED REPORT FROM THE US LYMPHOMA CAR T CONSORTIUM. <i>HemaSphere</i> . 2022;6:2009-2010
40.	Yassine 2020	METODYKA	Praca poglądowa	Yassine, Farah; Sandoval-Sus, Jose; Ayala, Ernesto; Chavez, Julio; Hamadani, Mehdi; Kharfan-Dabaja, Mohamed A. Cellular Therapies for Mantle Cell Lymphoma. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2021 May;27(5):363-370. doi: 10.1016/j.jct.2021.01.026. Epub 2021 Feb 6.
41.	Zhao 2023	INNE	Język publikacji: Publikacja w języku chińskim	Zhao, N.; Ye, X.; Wang, Z.; Lu, C.; Hu, F.; Yuan, L. Risk analysis of neurological adverse events related to CAR Tâ€™ cell therapy with brexucabtagene autoleucel based on the US FDA Adverse Event Reporting System. <i>Adverse Drug Reactions Journal</i> . 2023;25:454-459.

[REDACTED]

Figure 1. The effect of the concentration of the solution on the adsorption of the dye. The concentration of the solution was 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 15.0, 20.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 80.0, 90.0, 100.0, 150.0, 200.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 700.0, 800.0, 900.0, 1000.0, 1500.0, 2000.0, 3000.0, 4000.0, 5000.0, 6000.0, 7000.0, 8000.0, 9000.0, 10000.0, 15000.0, 20000.0, 30000.0, 40000.0, 50000.0, 60000.0, 70000.0, 80000.0, 90000.0, 100000.0, 150000.0, 200000.0, 300000.0, 400000.0, 500000.0, 600000.0, 700000.0, 800000.0, 900000.0, 1000000.0, 1500000.0, 2000000.0, 3000000.0, 4000000.0, 5000000.0, 6000000.0, 7000000.0, 8000000.0, 9000000.0, 10000000.0, 15000000.0, 20000000.0, 30000000.0, 40000000.0, 50000000.0, 60000000.0, 70000000.0, 80000000.0, 90000000.0, 100000000.0, 150000000.0, 200000000.0, 300000000.0, 400000000.0, 500000000.0, 600000000.0, 700000000.0, 800000000.0, 900000000.0, 1000000000.0, 1500000000.0, 2000000000.0, 3000000000.0, 4000000000.0, 5000000000.0, 6000000000.0, 7000000000.0, 8000000000.0, 9000000000.0, 10000000000.0, 15000000000.0, 20000000000.0, 30000000000.0, 40000000000.0, 50000000000.0, 60000000000.0, 70000000000.0, 80000000000.0, 90000000000.0, 100000000000.0, 150000000000.0, 200000000000.0, 300000000000.0, 400000000000.0, 500000000000.0, 600000000000.0, 700000000000.0, 800000000000.0, 900000000000.0, 1000000000000.0, 1500000000000.0, 2000000000000.0, 3000000000000.0, 4000000000000.0, 5000000000000.0, 6000000000000.0, 7000000000000.0, 8000000000000.0, 9000000000000.0, 10000000000000.0, 15000000000000.0, 20000000000000.0, 30000000000000.0, 40000000000000.0, 50000000000000.0, 60000000000000.0, 70000000000000.0, 80000000000000.0, 90000000000000.0, 100000000000000.0, 150000000000000.0, 200000000000000.0, 300000000000000.0, 400000000000000.0, 500000000000000.0, 600000000000000.0, 700000000000000.0, 800000000000000.0, 900000000000000.0, 1000000000000000.0, 1500000000000000.0, 2000000000000000.0, 3000000000000000.0, 4000000000000000.0, 5000000000000000.0, 6000000000000000.0, 7000000000000000.0, 8000000000000000.0, 9000000000000000.0, 10000000000000000.0, 15000000000000000.0, 20000000000000000.0, 30000000000000000.0, 40000000000000000.0, 50000000000000000.0, 60000000000000000.0, 70000000000000000.0, 80000000000000000.0, 90000000000000000.0, 100000000000000000.0, 150000000000000000.0, 200000000000000000.0, 300000000000000000.0, 400000000000000000.0, 500000000000000000.0, 600000000000000000.0, 700000000000000000.0, 800000000000000000.0, 900000000000000000.0, 1000000000000000000.0, 1500000000000000000.0, 2000000000000000000.0, 3000000000000000000.0, 4000000000000000000.0, 5000000000000000000.0, 6000000000000000000.0, 7000000000000000000.0, 8000000000000000000.0, 9000000000000000000.0, 10000000000000000000.0, 15000000000000000000.0, 20000000000000000000.0, 30000000000000000000.0, 40000000000000000000.0, 50000000000000000000.0, 60000000000000000000.0, 70000000000000000000.0, 80000000000000000000.0, 90000000000000000000.0, 100000000000000000000.0, 150000000000000000000.0, 200000000000000000000.0, 300000000000000000000.0, 400000000000000000000.0, 500000000000000000000.0, 600000000000000000000.0, 700000000000000000000.0, 800000000000000000000.0, 900000000000000000000.0, 1000000000000000000000.0, 1500000000000000000000.0, 2000000000000000000000.0, 3000000000000000000000.0, 4000000000000000000000.0, 5000000000000000000000.0, 6000000000000000000000.0, 7000000000000000000000.0, 8000000000000000000000.0, 9000000000000000000000.0, 10000000000000000000000.0, 15000000000000000000000.0, 20000000000000000000000.0, 30000000000000000000000.0, 40000000000000000000000.0, 50000000000000000000000.0, 60000000000000000000000.0, 70000000000000000000000.0, 80000000000000000000000.0, 90000000000000000000000.0, 100000000000000000000000.0, 150000000000000000000000.0, 200000000000000000000000.0, 300000000000000000000000.0, 400000000000000000000000.0, 500000000000000000000000.0, 600000000000000000000000.0, 700000000000000000000000.0, 800000000000000000000000.0, 900000000000000000000000.0, 10000000

-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	.	
-	[REDACTED]	.	
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
.	[REDACTED]	.	

Rysunek 6.
Schemat selekcji badań dotyczących pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL przeprowadzony w ramach SLR
otrzymanego od Zamawiającego [dane poufne]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■				■	■
■				■	■
■				■	■

[illegible]

[illegible]

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl)
Strona **105**

Tabela 76.

Badania włączone do analizy ilościowej [redacted] ale nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Eyre 2019	INTERWENCJA	Interwencję stanowił wenetoklaks, który ze względu na brak refundacji we wskazaniu MCL nie stanowi komparatora	Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Haematologica</i> . 2019;104(2):e68-e71
2.	Regny 2019	INTERWENCJA	Interwencję stanowił schemat RbVD, który ze względu na brak refundacji we wskazaniu MCL nie stanowi komparatora	Regny C, Oberic L, Guillaume M, et al. Clinical Efficacy of the RbVD Regimen For Refractory/Relapsed (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients: A Retrospective Study of the LYSA Group: PF482. <i>HemaSphere</i> . 2019;3:193.

Tabela 77.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla komparatora SoC

Lp	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
3.	Elhassadi 2021	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	Elhassadi, E.; Hennessy, B.; Kumar, S.; Nur, M.; Shilling, C.; Sutton, L.; Catherwood, M. Retrospective study on mantle cell lymphoma (mcl) and treatment outcome-a single center experience. <i>HemaSphere</i> . 2021;5:749-750
4.	EUCTR2004-001430-16-DE 2005	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	An Open-label, Randomized, Phase 3 Trial of intravenous Temsirolimus (CCI-779) at two Dose Levels Compared to Investigator's Choice Therapy in relapsed, Refractory https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001430-16-DE . 2005; ry Subjects with Mantle Cell lymphoma (MCL).
5.	EUCTR2017-002139-41-DE 2019	INNE	Opis badania ELM-2, które jest w fazie rekrutacji (brak opublikowanych wyników)	A Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of odronextamab in patients with B-cell non-Hodgkin Lymphoma that has been previously treated https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002139-41-DE . 2019;.
6.	Jerkeman 2020	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	Jerkeman, M.; Kolstad, A.; Niemann, C.U.; Groenbaek, K.; Hutchings, M.; Pasanen, A.; Ekberg, S.; Wader, K.F.; Glimelius, I. Venetoclax, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: data from the nordic lymphoma group NLG-MCL7 (VALERIA) phase I trial: Stopping treatment in molecular remission is feasible. <i>Blood</i> . 2020;136:15
7.	Karadurmus 2021	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	Karadurmus, Nuri; Paydas, Semra; Esin, Ece; Surmeli, Zeki Gokhan; Effectiveness of bendamustine in relapsed or refractory lymphoma cases: a Turkish Oncology Group study. <i>Arch Med Sci</i> . 2019 Feb 18;17(4):920-927. doi: 10.5114/aoms.2019.83000. eCollection 2021.
8.	Lee 2021	INTERWENCJA	Stosowanie cirmuzumabu, który nie jest zarejestrowany w EMA (interwencja, która nie wchodzi w skład terapii standardowej zdefiniowanej w niniejszej analizie klinicznej)	Lee, H.J.; Choi, M.; Siddiqi, T.; Barrientos, J.; Wierda, Phase 1b/2 Study of Cirmuzumab and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (MCL) or Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <i>Blood</i> . 2021;138:3534

Lp	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
9.	Mathys 2021	INTERWENCJA	Stosowanie procedury ASCT (interwencji, która nie stanowi komparatora w niniejszej analizie klinicznej)	Mathys, A.; Bacher, U.; Banz, Y.; Legros, M.; Mansouri Taleghani, B.; Novak, U.; Pabst, T. Outcome of patients with mantle cell lymphoma after autologous stem cell transplantation in the pre-CAR T-cell era. <i>Hematological Oncology</i> . 2021;
10.	Melani 2021	INTERWENCJA	Stosowanie leczenia schematem VIPOR złożonego z wenetoklaksu, ibrutinibu, obinutuzumabu, lenalidomidu i prednizonu (interwencja, która nie stanowi komparatora w niniejszej analizie klinicznej)	Melani, C.; Lakhota, R.; Pittaluga, S.; Miljkovic, M.D.; Phelan, J.D.; Muppidi, J.R.; Thomas, C.J.; Cerbelli, M.; Juanitez, A.M.; Pradhan, A.; Hillsman, A.; Steinberg, S.M.; Jaffe, E.S.; Roschewski, M.; Staudt, L.M.; Wilson, W.H. Phase 1b/2 Study of Viper (Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Lenalidomide) in Relapsed/Refractory and Untreated Mantle Cell Lymphoma: Safety, Efficacy, and Molecular Analysis. <i>Blood</i> . 2021;138:3537
11.	Murakami 2021	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	Murakami, Hiroyuki; Yoshioka, Takanori; Moriyama, Takashi; Ishikawa, Tatsunori; Makita, Masanori; Sunami, Kazutaka. Bendamustine Plus Rituximab as Salvage Treatment for Patients with Relapsed or Refractory Low-grade B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma: A Single-Center Retrospective Study. <i>Acta Med Okayama</i> . 2021 Aug;75(4):461-469. doi: 10.18926/AMO/62398.
12.	Phillips 2021	INTERWENCJA	Stosowanie glofitamabu, który nie jest zarejestrowany w EMA (interwencja, która nie wchodzi w skład terapii standardowej zdefiniowanej w niniejszej analizie klinicznej)	Phillips, T.; Dickinson, M.; Morschhauser, Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients (pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL), Most of Whom Had Failed Prior Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Therapy. <i>Blood</i> . 2021;138:130
13.	Rios 2020	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Rios, A.; Rekoft, G.; Dinh, B.; Chen, L.; Wahed, A.; Nguyen, N. MCL-247: Durable Response of a Patient with a Mantle Cell Lymphoma Central Nervous System (CNS) Relapse to Treatment with a Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Monotherapy. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2020;20:S259-S260
14.	Sancho 2020	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	Sancho, J.M.; Marañón, A.; Fernández, S.; Capote, F.J.; Cañigral, C.; Grande, C.; Donato, E.; Zeberio, I.; Puerta, J.M.; Rivas, A.; Páez Ceballos, E.; Valle, A.; Marañón, A.; Salar, A.; González Barca, E.; Teruel, A.; Pastoriza, C.; Conde Royo, D.; Sánchez, J.; Barrenetxea, C.; Arranz, R.; Hernández Rivas, J.A.; Ramírez, J.; Jiménez, A.; Lorient, C. IBRORS-MCL study: Clinical outcomes of a spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma (MCL) treated with ibrutinib in routine clinical practice. <i>HemaSphere</i> . 2020;4:559-560
15.	Sawalha 2020	INTERWENCJA	Stosowanie wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu, (interwencja, która nie wchodzi w skład terapii standardowej zdefiniowanej w niniejszej analizie klinicznej)	Sawalha, Y.; Goyal, S.; Switchenko, J.M.; Romancik, J.T.; Kamdar, M.; Greenwell, I.B.; Hess, B.T.; Isaac, K.; Portell, C.A.; Mejia Garcia, A.V.; Goldsmith, S.R.; Grover, N.S.; Riedell, P.A.; Karmali, R.; Burkart, M.; Buege, M.J.; Akhtar, O.S.; Toeka, P.; Kumar, A.; Hill, B.T.; Kahl, B.S.; Cohen, J.B. Outcomes of patients with relapsed mantle cell lymphoma treated with venetoclax: A multicenter retrospective analysis. <i>Blood</i> . 2020;136:4-6

Lp	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
16.	Simons 2021	METODYKA	Analiza kosztów	Simons, Claire L.; Malone, Daniel; Wang, Michael; Maglinte, Gregory A.; Inocencio, Tim; Wade, Sally W.; Bennison, Craig; Shah, Bijal. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):421-431. doi: 10.1080/13696998.2021.1894158.
17.	Tan 2020	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	Tan, T.-D.; Chiou, L.-W. Intensive chemo-immunotherapy plus hematopoietic stem cell transplantation or non-intensive treatment for mantle cell lymphoma-real world clinical outcome in single institute experience. HemaSphere. 2020;4:992
18.	Tucker 2020	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	Tucker, D.; Morley, N.; Vandenburghe, E.; Lambert, J.; Green, E.S.; Hall, C.; MacHeta, M.; Wright, J.; MacLean, P.; Bowcock, S.; Booth, S.; Fernandes, S.; Iyengar, S.; Shah, N.; McCulloch, R.; Parisi, L.; Rule, S. Five years on: A real-world observational study of patients receiving ibrutinib for relapsed/ refractory MCL from the UK and Ireland. British Journal of Haematology. 2020;189:29
19.	Tucker 2021	INTERWENCJA	Brak dokładnej charakterystyki terapii stosowanych po niepowodzeniu iBTK	Tucker, David; Morley, Nick; MacLean, Peter; Vandenberghe, Elisabeth; Booth, Stephen; Parisi, Lori; Rule, Simon The 5-year follow-up of a real-world observational study of patients in the United Kingdom and Ireland receiving ibrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2021 Mar;192(6):1035-1038. doi: 10.1111/bjh.16739. Epub 2020 May 23.
20.	Wang 2021	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących terapii stosowanej po iBTK	Wang, L.; Yang, P.; Zhang, W.; Wang, J.; Jing, H. Clinical and Molecular Biology Analysis of Patients with Mantle Cell Lymphoma Resistant to BTK Inhibitor. Blood. 2021;138:4527
21.	Zhao 2020	INTERWENCJA	Stosowanie wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu (interwencja, która nie stanowi komparatora w niniejszej analizie klinicznej)	Zhao, Shuangtao; Kanagal-Shamanna, Rashmi; Navsaria, Efficacy of venetoclax in high risk relapsed mantle cell lymphoma (MCL) - outcomes and mutation profile from venetoclax resistant MCL patients. Am J Hematol. 2020 Jun;95(6):623-629. doi: 10.1002/ajh.25796. Epub 2020 Apr 17.
22.	Zinzani 2020	INTERWENCJA	Stosowanie parsacelisbu, który nie jest zarejestrowany w EMA (interwencja, która nie wchodzi w skład terapii standardowej zdefiniowanej w niniejszej analizie klinicznej)	Zinzani, P.L.; Delwail, V.; Paneesha, S.; Rule, S.; Garcia-Sancho, A.M.; Marin-Niebla, A.; Salles, G.; Sancho, J.-M.; Vergote, V.; Zilioli, V.R.; Zheng, F.; DeMarini, D.J.; Jiang, W.; Mehta, A. Phase 2 study evaluating the efficacy and safety of parsacelisb in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma previously treated with ibrutinib (CITADEL-205). Blood. 2020;136:43-44

Tabela 78.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukiwanie aktualizacyjne dla komparatora SoC

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Cabirta 2022	POPULACJA	Do badania włączono pacjentów po 1. linii leczenia	Cabrita, A.; Abrisqueta, P.; Navarro García, V.; Canelo-Vilaseca, M.; Gomez-Rosa, M.; Lopez García, A.; García, T.; De la Cruz, F.; Sancho, J.-M.; Rios Herranz, E.; Cordoba, R.; Serna, A.; Jiménez, M.; Bobillo, S.; Julia, M.; Carpio, C.; Iacoboni, G.; Gallur, L.; Castellvi, J.; Bosch, F.; Marin-Niebla, A. Rituximab Maintenance (RM) after First-Line (1L) Treatment Is Associated with a Lower Risk of Early-POD in Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL). Blood. 2022;140:9335-9337

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
2.	Cavallo 2024	INTERWENCJA	Stosowanie karfilzomibu, który nie jest zarejestrowany w leczeniu MCL	Cavallo, Federica; Clerico, Michele; Lucchini, Elisa; Castiglione, Anna; Re, Alessandro; Zilioli, Vittorio Ruggiero; Visco, Carlo; Tani, Monica; Olivieri, Jacopo; Arcaini, Luca; Fabbri, Alberto; Gaidano, Gianluca; Doderio, Anna; Zaja, Francesco. Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) in BTKi relapsed or refractory mantle cell lymphoma: A phase II study from Fondazione Italiana Linfomi. Br J Haematol. 2024 Oct;205(4):1404-1410. doi: 10.1111/bjh.19617. Epub 2024 Jun 28. http://dx.doi.org/10.1111/bjh.19617
3.	Czuczman 2014	POPULACJA	Badanie nie obejmuje pacjentów po leczeniu iBTK	Czuczman, M.S.; Goy, A.; Lamonica, D.; Graf, D.A.; Munteanu, M.C.; van der Jagt, R.H. Bendamustine Plus Rituximab (BR) in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma of a Phase 2 Study: Multivariate Analysis and Updated Final Results By Subgroup. Blood. 2014;124:1757
4.	Dreyling 2023	METODYKA	Przegląd systematyczny z metaanalizą	Dreyling, M.; Shah, B.; Wu, J.; Itani, T.; Zoratti, M.; Kanters, S.; Wade, S.; Peng, W.; Castaigne, J.-G.; Kloos, I.; Wang, M. Unmet Need in Relapsed/Refractory (RR) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Post-Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi): Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2023;23:S461-S462
5.	Fischer 2024	POPULACJA	Badanie nie obejmuje pacjentów po leczeniu iBTK	Fischer, Luca; Jiang, Linmiao; D'Alrig, Jan; Schmidt, Christian; Stilgenbauer, Stephan; Bouabdallah, Krime; Solal-Celigny, Philippe; Scholz, Christian W; Feugier, Pierre; de Wit, Maïke; Trappe, Ralf Ulrich; Hallek, Michael; Graeven, Ulrich; Hånel, Mathias; Hoffmann, Martin; Delwail, Vincent; Macro, Margaret; Greiner, Jochen; Giagounidis, Aristoteles A N; Dargel, Beate; Durot, Eric; Foussard, Charles; Silkenstedt, Elisabeth; Weigert, Oliver; Pott, Christiane; Klapper, Wolfram; Hiddemann, Wolfgang; Unterhalt, Michael; Hostler, Eva; Råbrag, Vincent; Dreyling, Martin. The addition of bortezomib to rituximab, high-dose cytarabine and dexamethasone in relapsed or refractory mantle cell lymphoma-a randomized, open-label phase III trial of the European mantle cell lymphoma network. Leukemia. 2024 Jun;38(6):1307-1314. doi: 10.1038/s41375-024-02254-2. Epub 2024 Apr 27. http://dx.doi.org/10.1038/s41375-024-02254-2
6.	Han 2024	METODYKA	Badanie molekularne	Han, Yan; Li, Chuntuan; Liu, Shengquan; Gao, Jingjing; He, Yanjun; Xiao, Huifang; Chen, Qi; Zheng, Yan; Chen, Hongyuan; Zhu, Xiongpeng. Combined targeting of Hedgehog/GLI1 and Wnt/β-catenin pathways in mantle cell lymphoma. Hematol Oncol. 2024 Sep;42(5):e3305. doi: 10.1002/hon.3305. http://dx.doi.org/10.1002/hon.3305
7.	Hess 2022	INTERWENCJA	Pacjenci po uprzednim stosowaniu iBTK leczeni ponownie iBTK	Hess, Lisa M; Chen, Yongmei; Abada, Paolo B; König, Heiko; Walgren, Richard A. Outcomes among Patients with Mantle Cell Lymphoma Post-Covalent BTK Inhibitor Therapy in the United States: A Real-World Electronic Medical Records Study. Adv Hematol. 2022 Dec 28;2022:8262787. doi: 10.1155/2022/8262787. eCollection 2022. http://dx.doi.org/10.1155/2022/8262787
8.	Jerkeman 2022	INTERWENCJA	Stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu (interwencja, która nie jest zarejestrowana w leczeniu MCL)	Jerkeman, M.; Kolstad, A.; Hutchings, M.; Pasanen, A.; Meriranta, L.; Niemann, C.U.; Rask Kragh JÅrgensen, R.; El-Galaly, T.C.C.; Riise, J.; LeppÅn, S.; Christensen, J.H.; Wader, K.F.; Glimelius, I. Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma - the Nordic Lymphoma Group NLG-MCL7 (VALERIA) Phase Ib-II Trial. Blood. 2022;140:184-185

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
9.	Kolibaba 2016	INTERWENCJA	Stosowanie ublituksymabu (interwencja, która nie jest zarejestrowana w leczeniu MCL)	Kolibaba, K.; Burke, J.M.; Brooks, H.D.; Mahadevan, D.; Melear, J.; Farber, C.M.; Fanning, S.R.; Schreeder, M.T.; Boccia, R.V.; Sportelli, P.; Miskin, H.P.; Weiss, M.S.; Sharman, J.P. Ublituximab (TG-1101), a Novel Glycoengineered Anti-CD20 Monoclonal Antibody, in Combination with Ibrutinib Is Highly Active in Patients with Relapsed and/or Refractory Mantle Cell Lymphoma: Results of a Phase II Trial. <i>Blood</i> . 2015;126:3980
10	Morschhauser 2014	INTERWENCJA	Stosowanie abemacyklibu (interwencja, która nie jest zarejestrowana w leczeniu MCL)	Morschhauser, F.; Bouabdallah, K.; Stigenbauer, S.; Thieblemont, C.; Wolf, M.; de Guibert, S.; Zettl, F.; Hahka-Kemppinen, M.; Xiaohui Wang, D.; Brueck, P.; Caldwell, C.; Beckmann, R.; Gelbert, L.; Cronier, D.; Lin, J.; Li, L.; Chan, E.M.; Pfreundschuh, M.; Wilhelm, M.; Hess, G. Clinical Activity of Abemaciclib (LY2835219), a Cell Cycle Inhibitor Selective for CDK4 and CDK6, in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <i>Blood</i> . 2014;124:3067
11	NCT06084936 2023	INTERWENCJA	Stosowanie glofitamabu (interwencja, która nie jest zarejestrowana w leczeniu MCL)	A Study to Evaluate Glofitamab as a Single Agent vs. Investigator's Choice in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06084936 . 2023;
12	Phillips 2022	INTERWENCJA	Stosowanie glofitamabu (interwencja, która nie jest zarejestrowana w leczeniu MCL)	Phillips, T.J.; Dickinson, M.; Morschhauser, F.; Bachy, E.; Crump, M.; Trnanić, M.; Bartlett, N.L.; Zaucha, J.; Wrobel, T.; Offner, F.; Humphrey, K.; Lundberg, L.; Relf, J.; Filicicac de L'Atang, A.; Carlile, D.; Byrne, B.; Qayum, N.; Carlo-Stella, C. Glofitamab Monotherapy Induces High Complete Response Rates in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <i>Blood</i> . 2022;140:178-180
13	Skarbnik 2014	INTERWENCJA	Stosowanie bortezomibu (lek nieretundowany w leczeniu MCL)	Skarbnik, A.P.; Ma, E.; Lefeuvre, M.-H.; Fortier, J.; Feldman, T.; Duh, M.S.; Ng, Y.; van de Velde, H.; Dow, E.; Niculescu, L.; Bonthapally, V.; Goy, A. Subcutaneous (SQ) Bortezomib (BTZ) in Patients (Pts) with Relapsed Mantle Cell Lymphoma (MCL): Retrospective, Observational Study of Treatment Patterns and Outcomes in US Community Oncology Practices. <i>Blood</i> . 2014;124:1740
14	Squires 2023	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących poszczególnych terapii stosowanych po iBTK	Squires, P.; Puckett, J.T.; Ryland, K.E.; Kamal-Bahl, S.; Raut, M.; Doshi, J.A.; Huntington, S.F. Real-World Treatment Patterns, Overall Survival, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among U.S. Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) after Failure of Covalent Btki Treatment. <i>Blood</i> . 2023;142:2326
15	Trneny M 2014	POPULACJA	Badanie nie obejmuje pacjentów po leczeniu iBTK	Trneny M; Lamy T; Walewski J; Jurczak W; Belada D; Mayer J; Radford J; Alexeeva J; Osmanov D; Biyukov T; et al. Phase II Randomized, Multicenter Study of Lenalidomide Vs Best Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: results of the MCL-002 (SPRINT) Study. <i>Blood</i> . 2014;124:626. http://dx.doi.org/10.1182/blood.V124.21.626.626
16	Younes 2014	INTERWENCJA	Stosowanie buparlisibu (lek niezarejestrowany przez EMA)	Younes, A.; Salles, G.; Bociek, R.G.; Martinelli, G.; Caballero, D.; González Barca, E.; Mukherjee, N.; Williams, L.; Herbst, F.; Tavorath, R.; Kim, W.S. An Open-Label Phase II Study of Buparlisib (BKM120) in Patients with Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Follicular Lymphoma. <i>Blood</i> . 2014;124:1718

Aneks B. Charakterystyka badań

B.1. ZUMA-2 (BREX)

ZUMA-2
Wieloośrodkowe jednoramienne badanie kliniczne fazy II, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii BREX w MCL u pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, po uprzednim leczeniu z zastosowaniem terapii iBTK. Badanie zakończone. Badanie wielokohortowe: • kohorta 1 (przedmiot niniejszej analizy) – pacjenci po uprzednim leczeniu iBTK, otrzymujący BREX w dawce 2×10^6 limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała; → kohorta spełniająca kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej • kohorta 2 – pacjenci po uprzednim leczeniu iBTK, otrzymujący BREX w dawce $0,5 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała; • kohorta 3 – pacjenci nieleczeni iBTK, otrzymujący BREX w dawce 2×10^6 limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała. W ramach badania przeprowadzono 5 analiz dla kohorty 1.: • 1. analiza: mediana okresu obserwacji wynosiła 12,3 mies. (cut-off: 24 lipca 2019 roku), • 2. analiza: mediana okresu obserwacji wynosiła 17,5 mies. dla populacji PP) i 11,6 mies. dla populacji ITT (cut-off: 31 grudnia 2019 roku)* • 3. analiza: mediana okresu obserwacji wynosiła 35,6 mies. (cut-off: 24 lipca 2021 roku), • 4. analiza: mediana okresu obserwacji: 47,5 mies. (cut-off: 23 lipca 2022 roku), • 5. analiza: mediana okresu obserwacji: 67,8 mies. (cut-off: 1 kwietnia 2024 roku).
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Histologicznie potwierdzony MCL z nadekspresją cykliny D1 lub obecnością translokacji t(11;14); 2) Choroba nawrotowa lub oporna (maksymalnie 5 wcześniej stosowanych schematów leczenia; terapie indukcyjne oraz konsolidacyjne lub terapie podtrzymujące lub wszystkie terapie występujące pomiędzy kolejnymi całkowitymi odpowiedziami na leczenie liczone jako jedną terapię); 3) Uprzednie terapie obejmujące: CTH zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, terapię przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 oraz terapię iBTK (ibrutinib lub akalabrutynib; terapia iBTK nie musiała być ostatnią linią leczenia przed włączeniem do badania, a pacjenci nie musieli być oporni na iBTK); 4) Bezwzględna liczba limfocytów $\geq 100/\text{mm}^3$; 5) Co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa; 6) Toksyczności związane z wcześniejszym leczeniem muszą być stabilne i ustąpić do stopnia ≤ 1 (z wyjątkiem toksyczności nieistotnych klinicznie, takich jak łysienie); 7) Stan sprawności ECOG na poziomie 0 lub 1; 8) Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1\ 000/\text{uL}$; 9) Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{uL}$; 10) Prawidłowa czynność nerek, wątroby, płuc i serca.
Kryteria wykluczenia
1) Historia nowotworu złośliwego innego niż nieczerniakowy rak skóry lub rak in situ (np. szyjki macicy, pęcherza moczowego, piersi) w wywiadzie, chyba że choroba przebiegała bez zmian przez co najmniej 3 lata; 2) Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT) w ciągu 6 tygodni od planowanej infuzji KTE-X19; 3) Historia allo-SCT; 4) Znana wcześniejsza terapia ukierunkowana na CD19 z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali KTE-X19 w tym badaniu i kwalifikowali się do ponownego leczenia; 5) Znana wcześniejsza terapia CAR lub inna genetycznie modyfikowana terapia komórkami T; 6) Obecność infekcji grzybiczej, bakteryjnej, wirusowej lub innej, która była niekontrolowana lub wymagała dożylnych (IV) środków przeciwdrobnoustrojowych do leczenia. Proste infekcje dróg moczowych i niepowikłane bakteryjne zapalenie gardła były dozwolone w przypadku odpowiedzi na aktywne leczenie i po konsultacji z konsultantem medycznym Kite; 7) Historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub ostrego lub przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby typu B lub C. Osoby z historią zakażenia wirusem zapalenia wątroby musiały wyleczyć infekcję, jak ustalono w standardowych testach serologicznych i genetycznych; 8) Historia lub obecność zaburzeń OUN, takich jak napady padaczkowe, niedokrwienie/krwotok naczyniowo-mózgowy, omdlenie, choroba mózdzku, obrzęk mózgu, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii lub jakiegokolwiek choroby autoimmunologicznej z zajęciem OUN; 9) Historia przebytego zawału mięśnia sercowego, angioplastyka serca lub stent, niestabilna dusznica bolesna, aktywne zaburzenia rytmu serca lub inne klinicznie istotne choroby serca w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; 10) Pacjenci z zajęciem przez chłoniaka przedsionków serca lub komór serca; 11) Objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem do badania; 12) Żywa szczepionka ≤ 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem leczenia kondycjonującego.^b

ZUMA-2				
POPULACJA		BREX		
		Pacjenci włączeni do badania	Pacjenci, u których zastosowano BREX	Pierwszych 60 pacjentów otrzymujących BREX
Liczebność grupy		74	68	60
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		65 (38–79)	65 (38–79)	bd
Płeć męska (%)		84%	84%	bd
Stan sprawności wg ECOG	0	74%	75%	bd
	1	36%	35%	bd
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%) ^a		58%	56%	55%
Stan zaawansowania choroby	IV	88% ^b	85%	83% ^b
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%)		31%	31%	30%
Wskaźnik proliferacji Ki-67 ≥30%, n/N (%)		40/49 (82%)	40/49 (82%)	bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)		65 (1–95)	65 (1–95)	bd
Mutacja TP53, n/N (%)		6/36 (17%)	6/36 (17%)	6/36 (17%)
CD19+, n/N (%)		47/51 (92%)	47/51 (92%)	44/47 (94%)
Liczba poprzednich terapii	Mediana (zakres) ^d	3 (1–5)	3 (1–5)	bd
	≥3 linie (%)	81%	81%	bd
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	42%	43%	bd
	iBTK ogółem	100%	100%	bd
	Ibrutynib	84%	85%	bd
	Akalabrutynib	24%	24%	bd
	Ibrutynib oraz akalabrutynib	8%	9%	bd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	42%	43%	43%
	Oporność na poprzednią terapię	39%	40%	40%
	Nawrót po poprzedniej terapii	19%	18%	17%
	Ogółem	100%	100%	100%
Choroba nawrotowa lub oporna na iBTK (%)	Oporność na iBTK	62%	62%	63%
	Nawrót w czasie terapii iBTK	27%	26%	33%
	Nawrót po terapii iBTK	7%	7%	
	Brak możliwości zastosowania iBTK z powodu zdarzeń niepożądanych ^e	4%	4%	3%

ZUMA-2	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	BREX
Dawkowanie	Pojedynczy dożylny wlew KTE-X19 w dawce 2×10^6 CAR T na kilogram masy ciała po zastosowaniu w dniach 5., 4., 3. przed podaniem BREX chemioterapii kondycjonującej (fludarabina w dawce 30 mg/m ² p.c. na dobę oraz cyklofosfamid w dawce 500 mg na metr kwadratowy ciała na dobę).
Okres interwencji, mediana (zakres)	Jednorazowe podanie KTE-X19 w dawce 2×10^6 CAR T na kilogram masy ciała. Hospitalizacja po wlewie była wymagana do 7 dnia.
Okres obserwacji, mediana (zakres)	1. analiza: 12,3 mies. (7,0–32,3; cut-off: 24 lipca 2019 roku), 2. analiza: 17,5 mies. (12,3–37,6; cut-off: 31 grudnia 2019 roku)* w przypadku populacji ITT mediana okresu obserwacji wynosiła 11,8 mies. 3. analiza: 35,6 mies (cut-off: 24 lipca 2021 roku), 4. analiza: 47,5 mies. (23 lipca 2022 roku), 5. analiza: 67,8 mies. (1 kwietnia 2024 roku).
Kointerwencje	Leczenie zespołu uwalniania cytokin: tocilizumab (59%); glukokortykoidy (22%), leki wazopresyjne (16%). Leczenie zdarzeń neurologicznych: tocilizumab (26%); glukokortykoidy (38%). Leczenie zakażeń: IVIG (32%)
Uwagi	Dozwolona była terapia pomostowa, którą otrzymało 25 pacjentów (37%) w tym: leczenie ibrutynibem – 14 pacjentów (21%), akalabrutynibem – 5 pacjentów (7%), deksametazonem – 12 pacjentów (18%) lub metyloprednizolonem – 2 pacjentów (3%). W wynikach dotyczących bezpieczeństwa w raporcie EMA uwzględniono populację 82 pacjentów – 68 pacjentów z kohorty 1 (pivotal) + 14 pacjentów z kohorty 2, którzy otrzymywali dawkę 0.5×10^6 anti-CAR T cells/kg. Analizy skuteczności nie obejmowały kohorty 2. Dwóch pacjentów zostało poddanych ponownej terapii z zastosowaniem BREX.
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Kierunek obserwacji	Badanie prospektywne
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniony przez IRRC zgodnie z klasyfikacją Lugano
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania – mediana OB.: 12,5 mies.; dane na dzień (cut-off) 24 lipca 2019 roku • Pacjenci poddani leukaferizie – 74 (100%), • Pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię kondycjonującą – 69/74 (93%). • Pacjenci, którzy nie zostali poddani chemioterapii kondycjonującej z powodu niepowodzenia produkcji BREX – 3/74 (4%). • Pacjenci, którzy nie otrzymali chemioterapii kondycjonującej z powodu zgonu będącego skutkiem progresji choroby – 2/74 (3%). • Pacjenci, którzy otrzymali BREX – 68/69 (99%). • Pacjenci, którzy nie otrzymali BREX z powodu niekwalifikowania się do terapii – 1/69 (1%). • Zgon ogółem – 16/68 (24%). • Zgon z powodu progresji choroby – 14/68 (21%). • Zgon związany z AE – 2/68 (3%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Metoda analizy wyników	Skuteczność: • 74 pacjentów (wszyscy włączeni do badania pacjenci) – analiza ITT • 60 pacjentów (pierwszych 60 pacjentów, u których okres obserwacji wynosił ponad 7 miesięcy) – analiza PP Bezpieczeństwo: 68 pacjentów – populacja mITT

ZUMA-2	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (całkowitą lub częściową) stosując klasyfikację Lugano; • czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), najlepsza obiektywna odpowiedź (BOR), odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią ocenioną przez badacza zgodnie z kryteriami IWG 2007; • minimalna choroba resztkowa; • bezpieczeństwo terapii; • poziomy komórek CAR-T we krwi i cytokin w surowicy; • jakość życia pacjentów.
Metody oceny stosowane w badaniu	• Odpowiedź na leczenie – ocenione zgodnie z kryteriami Lugano • Odpowiedź na leczenie – kryteria IWG 2007 • Przeżycie wolne od progresji – zgodnie z kryteriami Lugano oraz IWG 2007 • jakość życia - Kwestionariusz EQ-5D oraz VAS
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (20 ośrodków w USA oraz Europie)
Sponsor badania	Kite, Gilead Company

ASCT – autologiczny przeszczep komórek maderzystych (ang. *autologous stem-cell transplantation*); sMIPI – uproszczony międzynarodowy wskaźnik rokowniczy dla chorych z MCL (ang. *Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*); IRRC – Niezależny Komitet Przeglądu Radiologicznego (ang. *Independent Radiology Review Committee*), IWG – Międzynarodowa Grupa Robocza (International Working group).

a) Dane z publikacji Wang 2021b.

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

c) Ryzyko wg sMIPI oceniane w trakcie diagnozy.

d) Terapie indukcyjne oraz konsolidacyjne lub terapie podtrzymujące lub wszystkie terapie występujące pomiędzy kolejnymi całkowitymi odpowiedziami na leczenie liczono jako jedną terapię.

e) Choroba nawrotowa lub oporna na następujące po sobie terapie przed przystąpieniem do udziału w badaniu.

B.2. Terapia standardowa (SoC)

B.2.1. SCHOLAR-2

SCHOLAR-2			
Retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe badanie, polegające na przeglądzie kart choroby pacjentów, oceniające rzeczywiste dane dotyczące skuteczności SOC.			
W ramach badania przeprowadzona została jedna analiza, dla której mediana okresu obserwacji wyniosła 27,6 mies.			
Kryteria włączenia			
1) ≥18 lat; 2) Opomy lub nawrotowy MCL; 2) ECOG 0–1; 3) Rozpoczęcie leczenia po niepowodzeniu iBTK do 30 czerwca 2019 roku lub co najmniej 12-miesięczna potencjalna obserwacja od rozpoczęcia aktywnej terapii po zastosowaniu BTKi.			
Kryteria wykluczenia			
bd			
POPULACJA	SoC		
	Na podstawie abstraktu Hess 2021a	Aktualizacja na podstawie publikacji Hess 2024	
Liczebność grupy	59	60	
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	63 (45–88)	Średnia (SD)	
Płeć męska (%)	73%	72%	
Stan sprawności wg	0	46%	45%

SCHOLAR-2			
ECOG	1	54%	55%
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%) ^a		bd	89%
Stan zaawansowania choroby	I–II	18%	18%
	III–IV	82%	82%
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%)		bd	40%
Wskaźnik proliferacji Ki-67 ≥30%, n/N (%)		bd	64%
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)		bd	bd
Mutacja TP53, n/N (%)		bd	bd
CD19+, n/N (%)		bd	bd
Liczba poprzednich terapii	Mediana (zakres) ^a	3 (1–6)	3 (1–6)
	≥3 linie (%)	59%	60%
0 Poprzednie leczenie (%)	ASCT	36%	37%
	iBTK ogółem	100%	100%
	Ibrutynib	bd	95%
	Akalabrutynib	bd	5%
	Ibrutynib oraz akalabrutynib	bd	bd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na iBTK (%)	Ogółem	bd	bd
	Oporność na iBTK	bd	bd
	Nawrót w czasie terapii iBTK	bd	bd
	Nawrót po terapii iBTK	bd	bd
	Brak możliwości zastosowania iBTK z powodu zdarzeń niepożądanych ^a	bd	bd

SCHOLAR-2

INTERWENCJA

Schemat leczenia	Skład SoC (dane na podstawie publikacji Hess 2024b): Najczęściej stosowano: BR: 20% R-BAC: 8% Lenalidomid: 8% Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem: 10%, Rytuksymab + cytarabina: 3% Obinutuzumab w skojarzeniu z atezolizumabem: 3% Inhibitor PI3K: 3% Bortezomib + rytuksymab: 3% Wenetoklaks: 5% Pozostałe terapie (R-CHOP;; R-CHOP; R-DHAP; R-DHA + oksaliplatyna, ibrutynib; ibrutynib; Rytuksymab; Rytuksymab + GMALL NHL 2002 elderly; R-miniCHOP + Bortezomib; Umbralisib; Rytuksymab + Varlilumab; VR-Cap), ofatumumab, timostamutynę stosowano u 2% pacjentów
Dawkowanie	• bd
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd
Okres obserwacji, mediana (zakres)	• Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,6 mies.
Kointerwencje	bd
Uwagi	-

METODYKA

Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVB
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)
Utrata z badania n (%)	• bd
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: 59 pacjentów/aktualizacja: 60 pacjentów
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie całkowite (OS)
Metody oceny stosowane w badaniu	• nd
Ocena w skali NICE	5/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (24 ośrodki w Europie: Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy, Dania i Szwecja)
Sponsor badania	Kite, Gilead Company.

ND – leki ze skojarzenia nieznane; R-BAC – rytuksymab, bendamustyna, and cytarabina; BR – bendamustyna + rytuksymab; CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, hydroksydaunomycyna; R-miniCHOP – rytuksymab + zmniejszona dawka CHOP; R-DHAP – deksametazon, cytarabina, cysplatyna, rytuksymab; REV_DEX – lenalidomid + dexametazon; R2 – lenalidomid + rytuksymab
Dane pierwotne pochodzą z publikacji Hess2021b. Dane z aktualizacji pochodzą z publikacji Hess 2024b.

B.2.2. Dreyling 2016

Dreyling 2016

Randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowym badaniu fazy III, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu z temsirolimusem u pacjentów z nawrotowym lub opornym na MCL potwierdzonym w centralnym badaniu patologicznym. Po zakończeniu leczenia IBR, 44 pacjentów otrzymało terapię SoC.
W ramach niniejszej charakterystyki przedstawiono opis dotyczący pacjentów leczonych po uprzednim stosowaniu IBR

Dreyling 2016

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Rozpoznanie MCL zweryfikowane i zatwierdzone przez centralne laboratorium patologiczne przed randomizacją; 3) Otrzymanie co najmniej jednego wcześniejszego schematu chemioterapii zawierającego rytuksymab (oddzielne linie leczenia są definiowane jako terapie pojedyncze lub skojarzone, które są oddzielone albo progresją choroby, albo >6 -miesięczną przerwą wolną od leczenia); 4) Udokumentowany nawrót lub progresja choroby po ostatnim leczeniu anty-MCL; 5) Stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; 6) Wartości hematologiczne w następujących granicach: 7) Wartości biochemiczne w następujących granicach: 8) Po zmianie protokołu nr 2 (lipiec 2014 r.) pacjenci, którzy byli leczeni temsirolimusem i mieli progresję choroby potwierdzoną przez IRC, kwalifikowali się do przejścia i otrzymywali leczenie ibrutynibem do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia badania.

Kryteria wykluczenia

1) Znanie wcześniejsze otrzymanie nitrozouracylu w ciągu 6 tygodni, chemioterapii w ciągu 3 tygodni, terapeutycznych przeciwciał przeciwnowotworowych w ciągu 4 tygodni, immunokonjugatów radio- lub toksynowych w ciągu 10 tygodni, radioterapii lub innych badanych środków w ciągu 3 tygodni lub poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu 4 tygodni od randomizacji; 2) Wcześniejsze leczenie temsirolimusem, innymi inhibitorami mTOR, ibrutynibem lub innymi inhibitorami BTK; 3) Znaną historią chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego; 4) Udar mózgu lub krwotok wewnątrzczaszkowy w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku; 5) Konieczna antykoagulacja warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K lub leczenie silnym inhibitorem CYP3A4/5; 6) znane przypadki zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności, aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C lub B, lub jakiegokolwiek niekontrolowanej aktywnej infekcji ogólnoustrojowej, która wymagała dożylnego podawania antybiotyków

POPULACJA		SoC
Liczoność grupy		44
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		bd
Płeć męska (%)		bd
Stan sprawności wg ECOG		bd
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%) ^a		bd
Stan zaawansowania choroby		bd
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%)		bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67 $\geq 30\%$, n/N (%)		bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)		bd
Mutacja TP53, n/N (%)		bd
CD19+, n/N (%)		bd
Liczba poprzednich terapii	Mediana (zakres) ^d	bd
	≥ 3 linie (%)	bd
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	bd
	IBTK ogółem	bd
	Ibrutynib	bd
	Akalabrutynib	bd
	Ibrutynib oraz akalabrutynib	bd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na IBTK	Ogółem	bd
	Oporność na IBTK	bd

Dreyling 2016		
(%)	Nawrót w czasie terapii IBTK	bd
	Nawrót po terapii IBTK	bd
	Brak możliwości zastosowania IBTK z powodu zdarzeń niepożądanych*	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Rytuksymab – 15% Bendamustyna – 11% Cyklofosfamid – 9% Cytarabina – 7% Deksametazon – 7% Prednizolon – 6% Etopozyd – 5% Winkrystyna – 4% Bortezomib – 3% Doksorubicyna – 3% Temsirolimus – 3% Cisplatyna – 2% Lenalidomid – 2% Pozostałe terapie (Fludarabina, Mitoksantron, Prednizon, lek eksperymentalny, Melphalan, Metylopednizon, SCT) stosowano u mniej niż 2% pacjentów.	
Dawkowanie	bd	
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	bd	
Kointerwencje	bd	
Uwagi	nd	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A	
Kierunek obserwacji	Badanie prospektywne	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	Randomizacja centralna, generowana komputerowo, z użyciem permutowanych bloków, w układzie 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS, ze stratyfikacją ze względu na liczbę poprzednich terapii oraz wskaźnik ryzyka w MCL	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	Brak. Badanie miało charakter otwarty	
Utrata z badania n (%)	bd	
Metoda analizy wyników	• bd	

Dreyling 2016		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź) (ORR), • całkowite przeżycie (OS), • wskaźnik 1-rocznego przeżycia, • czas trwania odpowiedzi (DOR), • czas do następnego leczenia, • bezpieczeństwo, • wstępnie określone wyniki zgłaszane przez pacjentów, • biomarkery, • farmakokinetykę, • wskaźnik wykorzystania zasobów medycznych.	
Metody oceny stosowane w badaniu	• Całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź i progresja choroby zostały ocenione przez niezależną komisję rewizyjną według kryteriów IWG 2007.	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	Unia Europejska, Ameryka Łacińska, region Azji i Pacyfiku	
Sponsor badania	Janssen Research & Development	

B.2.3. Epperla 2017

Epperla 2017	
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie chorobą MCL.	
Kryteria włączenia	
Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy otrzymywali ibrutynib.	
Kryteria wykluczenia	
bd	
POPULACJA	Post ibrutynib
Liczebność grupy	29
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	bd
Płeć męska (%)	bd
Stan zaawansowania choroby	bd
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%) ^c	bd
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%)	bd

Epperla 2017		
Wskaźnik proliferacji Ki-67 ≥30%, n/N (%)		bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)		bd
Mutacja TP53, n/N (%)		bd
CD19+, n/N (%)		bd
Liczba poprzednich terapii	Mediana (zakres)d	bd
	≥3 linie (%)	bd
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	bd
	iBTK ogółem	100%
	ibrutynib	100%
	Akalabrutynib	nd
	ibrutynib oraz akalabrutynib	nd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na iBTK (%)	Ogółem	100%
	Oporność na iBTK	bd
	Nawrót w czasie terapii iBTK	24/49 (50%)
	Nawrót po terapii iBTK	17/49 (35%)
	Brak możliwości zastosowania iBTK z powodu zdarzeń niepożądanych	4/49 (8%)
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Schematy oparte na bortezomibie – 34% Schematy oparte na lenalidomidzie – 41% Schematy oparte na bendamustynie – 21% Inne środki obejmowały: immunotoksynę anti-CD25; agonistę 4IBB w połączeniu z rytuksymabem; rytuksymab, cyklofosfamid, adriamycynę, winkrystynę i prednizon (R-CHOP); rytuksymab, gemcytabin, deksametazon i cisplatyna (R-GDP); rytuksymab, deksametazon, adriamycyna, cytarabina i cisplatyna (R-DHAP); oraz rytuksymab plus pośrednia dawka cytarabiny (R-IDAC).	
Dawkowanie	bd	
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	bd	
Kointerwencje	bd	
Uwagi	nd	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C	
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne	

Epperla 2017	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	• całkowity odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS),
Utrata z badania n (%)	15 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby
Metoda analizy wyników	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• całkowity odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na określone terapie zastosowane po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem
Metody oceny stosowane w badaniu	bd
Ocena w skali NICE	4/8
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	Brak sponsora

B.2.4. Jain 2018

Jain 2018	
Retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające długoterminowe wyniki i przeżywalność pacjentów po odstawieniu ibrutynibu.	
Kryteria włączenia	
1) Pacjenci, którzy zaprzestali terapii ibrutynibem	
Kryteria wykluczenia	
bd	
POPULACJA	Pacjenci po progresji
Liczebność grupy	41
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	69 (35–86)
Płeć męska (%)	bd
Stan sprawności wg ECOG	bd
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%)	92%
Stan zaawansowania choroby	bd
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%) ^a	36%
Wskaźnik proliferacji Ki-67 ≥30%, n/N (%)	bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)	45 (5–100)
Mutacja TP53, n/N (%)	bd
CD19+, n/N (%)	bd

Jain 2018		
Liczba poprzednich terapii	Mediana (zakres)	3 (1–11)
	≥3 linie (%)	bd
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	bd
	iBTK ogółem	bd
	Ibrutynib	100%
	Akalabrutynib	bd
	Ibrutynib oraz akalabrutynib	bd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd
	Oporność na poprzednią terapię	95%
	Nawrót po poprzedniej terapii	
	Ogółem	80%
Choroba nawrotowa lub oporna na iBTK (%)	Oporność na iBTK	
	Nawrót w czasie terapii iBTK	
	Nawrót po terapii iBTK	
	Brak możliwości zastosowania iBTK z powodu zdarzeń niepożądanych	
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	R-HCVAD – 17% Terapie bazujące na bendamustynie – 14% Terapie bazujące na Lenalidomidzie – 11% Terapie bazujące na Bortezomibie – 8% R-CHOP – 8% R-ESHAP + alloSCT – 3% LR-P – 6% PI3K inhibitor – 3%	
Dawkowanie	nd	
Okres interwencji, mediana (zakres)	nd	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	Mediana czasu obserwacji po zaprzestaniu terapii ibrutynibem wynosiła 38 mies.	
Kointerwencje	nd	
Uwagi	nd	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVA	
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)	

Jain 2018	
Utrata z badania n (%)	Dwudziestu siedmiu pacjentów żyło, a 45 zmarło. • Progresja choroby/przekształcenie (31 zgonów; wszystkie zgony z powodu progresji, z wyjątkiem jednego, który zmarł z powodu raka trzustki), • nietolerancja (9 zgonów; 3 zgony z powodu progresji choroby i 6 zgonów z powodu utraty danych/nieznanych przyczyn), • 2 zgony z powodu drugiego nowotworu, • 1 z nieznanych przyczyn, • 1 z powodu progresji choroby po SCT, • 5 pacjentów zmarło po zaprzestaniu stosowania ibrutynibu z wyboru pacjenta (1 z powodu innego nowotworu, 1 progresji choroby, 3 zginęło w trakcie obserwacji).
Metoda analizy wyników	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie całkowite w związku z progresją choroby lub jej transformacją • Przeżycie całkowite w związku z powodem przerwania terapii ibrutynibem • Ocena histopatologiczna
Metody oceny stosowane w badaniu	bd
Ocena w skali NICE	3/8
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	Badanie było finansowane częściowo przez darczyńców przekazujących środki na rzecz MD Anderson Cancer Center B Cell Lymphoma Moon Shot Program; R21 CA202104 (Michael Wang, PI); oraz fundusze filantropijne z Gary Rogers Foundation i Fox Family Foundation.

a) Tylko blastoidalne.

B.2.5. Martin 2016

Martin 2016	
Retrospektywne badanie kohortowe wszystkich pacjentów z MCL, u których doszło do progresji choroby podczas otrzymywania ibrutynibu.	
Kryteria włączenia	
bd	
Kryteria wykluczenia	
bd	
POPULACJA	Post-ibrutynib
Liczebność grupy	73
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	67 (47–85)
Płeć męska (%)	bd
Stan sprawności wg ECOG	bd
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%)	73%
Stan zaawansowania choroby	bd
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%)	bd

Martin 2016		
Wskaźnik proliferacji Ki-67 ≥30%, n/N (%)		11/12 (92%)
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)		bd
Mutacja TP53, n/N (%)		bd
CD19+, n/N (%)		bd
Liczba poprzednich terapii	Mediana (zakres) ^d	bd
	≥3 linie (%)	bd
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	bd
	iBTK ogółem	100%
	ibrutynib	100%
	Akalabrutynib	nd
	ibrutynib oraz akalabrutynib	nd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na iBTK (%)	Ogółem	bd
	Oporność na iBTK	bd
	Nawrót w czasie terapii iBTK	bd
	Nawrót po terapii iBTK	bd
	Brak możliwości zastosowania iBTK z powodu zdarzeń niepożądanych*	2/114 (2%)
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	rytuksymab – 50% lenalidomid – 26% tytarabina – 18% bendamustyna – 16% bortezomib – 10% antracykliny – 7% inhibitor PI3K – 5%	
Dawkowanie	bd	
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	bd	
Kointerwencje	nd	
Uwagi	nd	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C	
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne	

Martin 2016	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)
Utrata z badania n (%)	W chwili przeprowadzania analizy 29 pacjentów (25%) nadal żyło, a 85 (75%) zmarło z powodu: • chłoniaka (n=79), • toksyczności związanej z leczeniem (n=3), • chorób niezwiązanych z leczeniem (n=2) • przyczyn niezgłoszonych (n=1).
Metoda analizy wyników	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Celem drugorzędowym było określenie związku między kluczowymi zmiennymi klinicznymi i zmiennymi dotyczącymi leczenia a OS.
Metody oceny stosowane w badaniu	bd
Ocena w skali NICE	4/8
Lokalizacja badania	15 międzynarodowych ośrodków (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Niemcy oraz Polska)
Sponsor badania	bd

B.2.6. McCulloch 2020

McCulloch 2020	
Retrospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność schematu R-BAC w nawrotowym, opornym na leczenie chłoniaku z komórek płaszczu po zastosowaniu inhibitora BTK.	
Kryteria włączenia	
1) Rozpoznany chłoniaka z komórek płaszczu (MCL), 2) Otrzymanie wcześniejszego leczenia iBTK, 3) Otrzymanie co najmniej jednego cyklu R-BAC po podaniu iBTK, 4) Co najmniej 6-miesięczna w momencie blokady danych (sierpień 2019)	
Kryteria wykluczenia	
bd	
POPULACJA	R-BAC
Liczebność grupy	38
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	61 (41–77)
Płeć męska (%)	29 (81%)
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%)	20/30 (67%)
Stan zaawansowania choroby	III–IV
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%) ^a	19%
Wskaźnik proliferacji Ki-67 $\geq 30\%$, n/N (%)	bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)	bd
Mutacja TP53, n/N (%)	bd
CD19+, n/N (%)	bd
Mediana (zakres) poprzednich linii leczenia	bd

McCulloch 2020		
Liczba poprzednich terapii (%)	I	6%
	II	83%
	III	3%
	IV	8%
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	6%
	IBTK ogółem	100%
	Ibrutynib	86%
	Akalabrutynib	6%
	Ibrutynib oraz akalabrutynib	bd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na IBTK (%)	Ogółem	bd
	Oporność na IBTK	bd
	Nawrót w czasie terapii IBTK	bd
	Nawrót po terapii IBTK	bd
	Brak możliwości zastosowania IBTK z powodu zdarzeń niepożądanych	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	R-BAC	
Dawkowanie	• Rytuxymab 375 mg/m ² (lub 500 mg płaskiej dawki zgodnie z lokalną praktyką) w dzień 1, • Bendamustyna 70mg/m ² w dzień 1 i 2, • Cytarabina 500mg/m ² w dzień 1,2 oraz 3.	
Okres interwencji, mediana (zakres)	Cykl leczenia R-BAC podawany dożylnie co 4 tygodnie.	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	Mediana czasu obserwacji wynosiła 18 mies. (6–12)	
Kointerwencje	nd	
Uwagi	nd	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C	
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	bd	
Utrata z badania n (%)	• 8 pacjentów (22%) przerwało leczenie przedwcześnie z powodu progresji choroby, • 2 pacjentów (6%) przerwało je z powodu toksyczności leczenia.	
Metoda analizy wyników	bd	

McCulloch 2020	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)
Metody oceny stosowane w badaniu	Odpowiedź na leczenie – oceniono zgodnie z klasyfikacją Lugano
Ocena w skali NICE	4/8
Lokalizacja badania	Wielka Brytania, Włochy
Sponsor badania	bd

a) Tylko blastoidalne.

B.2.7. McCulloch 2021

McCulloch 2021		
Retrospektywne badanie oceniające wyniki leczenia ibrutynibem w MCL w momencie pierwszego nawrotu choroby oraz skuteczność leków zastosowanych po zakończeniu stosowania ibrutynibu		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci z nawrotowym lub oporną na leczenie MCL, 2) Otrzymali tylko jedną wcześniejszą linię leczenia systemowego (z wyłączeniem steroidów lub radioterapii), 3) Otrzymali przynajmniej przez jeden dzień leczenie ibrutynibem, które rozpoczęło nie wcześniej niż 15 marca 2015 roku i nie później niż 30 czerwca 2019 roku.		
Kryteria wykluczenia		
bd		
POPULACJA	Post-ibrutynib (R-BAC)	Post-ibrutynib (mix terapii)
Liczoność grupy	23	19
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	68 (57–77)	75 (44–85)
Płeć męska (%)	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG		
0		
1	90%	88%
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%) ^a	24%	57%
Stan zaawansowania choroby	bd	bd
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%) ^b	17%	5%
Wskaźnik proliferacji Ki-67 ≥30%, n/N (%)	bd	bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)	bd	bd
Mutacja TP53, n/N (%)	bd	bd
CD19+, n/N (%)	bd	bd
Liczba poprzednich terapii	Mediana (zakres)	bd
	II linie (%)	100%
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	bd

McCulloch 2021			
	IBTK ogółem	100%	100%
	ibrutynib	100%	100%
	Akalabrutynib	nd	nd
	ibrutynib oraz akalabrutynib	nd	nd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na IBTK (%)	Ogółem	bd	bd
	Oporność na IBTK	bd	bd
	Nawrót w czasie terapii IBTK	bd	bd
	Nawrót po terapii IBTK	bd	bd
	Brak możliwości zastosowania iBTK z powodu zdarzeń niepożądanych*	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Schematy oparte na rytuksymabie R-BAC:100% • BR: 21% • DECC:11% • R-CHO: 21% • PEP-C: 5% • R-DHAP:5% • FCR:5% • R-IVE: 5% • VR-CAP:5% • Rytuksymab i cytarabina:5% • Rytuksymab +cyklofosfamid+prednizon: 5%		
Dawkowanie	bd		
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd		
Okres obserwacji, mediana (zakres)	Mediana okresu obserwacji od daty przerywania podawania ibrutynibu dla pacjentów, którzy przeżyli, wynosiła 13 miesięcy (0-29 mies.).		
Kointerwencje	bd		
Uwagi	nd		
METODYKA			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C		
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne		

McCulloch 2021	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Utrata z badania n (%)	bd
Metoda analizy wyników	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Przeżycie całkowite (OS) • Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)
Metody oceny stosowane w badaniu	• Odpowiedź na leczenie – zgodnie z klasyfikacją Lugano • Progresja choroby – zgodnie z klasyfikacją Lugano
Ocena w skali NICE	4/8
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	bd

a) Tylko sMIPI wysokiego ryzyka

b) Tylko blastoidalne

B.2.8. MCL-004

MCL-004	
Badanie obserwacyjne MCL-004, w którym oceniano wyniki u pacjentów z nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy otrzymywali terapię opartą na lenalidomidzie po niepowodzeniu lub nietolerancji ibrutynibu.	
Kryteria włączenia	
1) Wiek ≥ 18 lat, 2) MCL zweryfikowany przez badacza na podstawie raportu patologicznego, 3) Przyjęta co najmniej 1 dawka (cykl 1, dzień 1) ibrutynibu (monoterapia lub leczenie skojarzone), 4) Niepowodzenie leczenia ibrutynibem zdefiniowane jako nawrót, progresja choroby, odporność na leczenie i/lub nietolerancja, 5) Nie jest wymagane, aby lenalidomid był podawany bezpośrednio po ibrutynibie.	
Kryteria wykluczenia	
bd	
POPULACJA	
Liczebność grupy	58
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	71 (50–89)
Płeć męska (%)	76%
Średnie lub wysokie ryzyko wg sMIPI (%) ^c	bd
Stan zaawansowania choroby	bd
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%)	bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67 $\geq 30\%$, n/N (%)	bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)	bd
Mutacja TP53, n/N (%)	bd
CD19+, n/N (%)	bd
Liczba	Mediana (zakres) ^d
	4 (1–13)

MCL-004		
poprzednich terapii	≥3 linie (%)	88%
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	bd
	IBTK ogółem	100%
	Ibrutynib	100%
	Akalabrutynib	nd
	Ibrutynib oraz akalabrutynib	nd
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd
	Oporność na poprzednią terapię	nd
	Nawrót po poprzedniej terapii	nd
Choroba nawrotowa lub oporna na IBTK (%)	Ogółem	100%
	Oporność na IBTK	43%
	Nawrót w czasie terapii IBTK	40%
	Nawrót po terapii IBTK	
	Brak możliwości zastosowania IBTK z powodu zdarzeń niepożądanych*	10%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	• Lenalidomid, • Lenalidomid + rytuksymab, • Lenalidomid + inne	
Dawkowanie	bd	
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	bd	
Kointerwencje	bd	
Uwagi	nd	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C	
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	
Utrata z badania n (%)	• 28 (48%) pacjentów zmarło: • 12 (21%) – podczas leczenia lenalidomidem • 15 (26%) – podczas trwania obserwacji • Pacjenci zmarli z powodu: • 20 (34%) – z powodu choroby nowotworowej (lub jej powikłań) • 5 (9%) – z nieznanych powodów • 2 (3%) – z powodu zdarzeń niepożądanych • 1 (2%) – z powodu schyłkowej niewydolności nerek	

MCL-004	
Metoda analizy wyników	Oceny skuteczności przeprowadzono u kwalifikujących się pacjentów. Pacjenci zostali pogrupowani według pierwszego rodzaju otrzymanego leczenia lenalidomidem: pojedynczy lek, w skojarzeniu z rytuksymabem lub w skojarzeniu z innymi lekami.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) • Czas trwania odpowiedzi (DOR) • Bezpieczeństwo
Metody oceny stosowane w badaniu	Odpowiedź na leczenie – zgodnie z kryteriami IWG 2007
Ocena w skali NICE	5/8
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	Celgene Corporation, Summit, NJ.

B.2.9. Rai 2022

Rai 2022	
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, w którym oceniano wyniki u japońskich pacjentów z nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczu, którzy otrzymywali terapię standardową po niepowodzeniu lub nietolerancji ibrutynibem.	
Kryteria włączenia	
1) ≥ 1 potwierdzona diagnoza MCL (kod ICD-10: C83; 2) ≥ 1 przepisany lek przeciwnowotworowy stosowany w leczeniu MCL w tym samym miesiącu lub po od pierwszej diagnozy MCL; 3) ≥ 20 lat w dniu otrzymania pierwszej recepty na leki przeciwnowotworowe.	
Kryteria wykluczenia	
1) Jakakolwiek terapia przeciwnowotworowa stosowana przed otrzymaniem terapii w leczeniu MCL.	
POPULACJA	Pacjenci, którzy przerwali leczenie ibrutynibem ^a
Liczebność grupy	247
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	77 (42–95)
Płeć męska (%)	74%
Stan zaawansowania choroby	bd
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%)	bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67 $\geq 30\%$, n/N (%)	bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)	bd
Mutacja TP53, n/N (%)	bd
CD19+, n/N (%)	bd
Liczba poprzednich terapii	Mediana (zakres) ^d
	≥ 3 linie (%)
	bd
	ASCT
	bd
Poprzednie leczenie (%)	iBTK ogółem
	100%
	ibrutynib
	100%

Rai 2022		
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd
	Ogółem	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na IBTK (%)	Oporność na IBTK	bd
	Nawrót w czasie terapii IBTK	bd
	Nawrót po terapii IBTK	bd
	Brak możliwości zastosowania IBTK z powodu zdarzeń niepożądanych*	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	137/247 (55%) pacjentów otrzymało dalsze leczenie. Najczęściej stosowano: • BR (bendamustyna + rytuksymab) (16%), • Monoterapię bendamustyną (7%), • VR-CAP (bortezomib + rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + prednizolon) (7%), • Monoterapię etopozydem (4%), • R-THP-COP (rytuksymab + pirarubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon) (3%), • Cytarabinę z metotreksalem (2%), • Rytuksymab (2%), • Cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd + rytuksymab + VCR (bortezomib + kladrybina + rytuksymab) (2%), • Cisplatyna + gemcytabina + rytuksymab (2%)	
Dawkowanie	bd	
Okres interwencji, mediana [95% CI]	Mediana czasu trwania leczenia po przerwaniu stosowania iBTK: 1,5 mies. [1,07; 2,07]	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	bd	
Kointerwencje	bd	
Uwagi	-	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C	
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	bd	
Utrata z badania n (%)	bd	
Metoda analizy wyników	ITT	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie całkowite (OS), • Czas do zaprzestania terapii (TTD), • Bezpieczeństwo,	
Metody oceny stosowane w badaniu	bd	
Ocena w skali NICE	6/8	
Lokalizacja badania	Japonia	

Rai 2022

Sponsor badania Eli Lilly & Company

a) Przedstawiono charakterystykę wszystkich pacjentów, którzy przerwali leczenie ibrutinibem.

B.2.10. Cencini 2021

Cencini 2021

Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, w którym oceniano wyniki u pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy otrzymywali terapię ibrutinibem

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Rozpoznanie MCL; 3) Monoterapia ibrutinibem w codziennej praktyce klinicznej po ≥ 1 wcześniejszej terapii systemowej po której wystąpiła oporność lub nawrót choroby.

Kryteria wykluczenia

1) Terapia ibrutinibem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

POPULACJA

Liczebność grupy		69*
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		70 (41–89)
Płeć męska (%)		65%
Wysokie ryzyko wg sMIPI (%) w momencie diagnozy		42%
Wysokie ryzyko wg sMIPI (%) przed leczeniem ibrutinibem		30%
Stadium zaawansowania choroby	III	13%
	IV	65%
Blastoidalne lub pleomorficzne cechy morfologiczne MCL (%)		10%
Wskaźnik proliferacji Ki-67 $\geq 30\%$, n/N (%)		bd
Wskaźnik proliferacji Ki-67, mediana (zakres)		bd
Mutacja TP53, n/N (%)		bd
CD19+, n/N (%)		bd
Liczba poprzednich terapii (%)	Mediana (zakres)	1 (1–4)
	1	65%
	≥ 2	35%
Poprzednie leczenie (%)	ASCT	13%
	Terapia o wysokiej intensywności (w tym duże dawki cytarabiny) w 1L	13%
Choroba nawrotowa lub oporna (%)	Nawrót po ASCT	bd
	Oporność na poprzednią terapię	bd
	Nawrót po poprzedniej terapii	bd
Choroba nawrotowa lub oporna na iBTK	Ogółem	bd
	Oporność na iBTK	bd

Cencini 2021	
(%)	Nawrót w czasie terapii IBTK
	Nawrót po terapii IBTK
	Brak możliwości zastosowania IBTK z powodu zdarzeń niepożądanych*
	bd
	bd
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	• ibrutynib w monoterapii, podanie doustne Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Mediana czasu trwania leczenia: 9 cykli (zakres: 1–45). Cykl leczenia określono na 30 dni. Spośród 32 pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie terapii ibrutynibem, lub nawrót choroby dla 14 dostępne są dane dotyczące kolejnych terapii. Stosowano: bortezomib (w 3 przypadkach jako pojedynczy lek, wraz z rytuksymabem lub bendamustyną, po 1 przypadku), lenalidomid, R-BAC i BR (po 2 przypadki), karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRD), wenetoklaks, rytuksymab i chlorambucyl, cytarabinę w wysokich dawkach, R-COMP (po 1 przypadku)
Dawkowanie	Dawka maksymalna: 560 mg raz na dobę
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd
Okres obserwacji, mediana (zakres)	15,6 mies. (1–54)
Kointerwencje	Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>: • trimetoprim + sulfametoksazol (160/800 mg 2 razy na dobę, 2 razy w tygodniu), • czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF) i środki stymulujące erytropoetynę (ESA) – zgodnie z ChPL
Uwagi	-
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Utrata z badania n (%)	Wszyscy pacjenci otrzymali przynajmniej 1 dawkę ibrutynibu. 66/69 (96%) pacjentów oceniono pod kątem odpowiedzi na leczenie. 3/69 (4%) pacjentów zmarło w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia leczenia z powodu: • Zakażenia układu oddechowego: 1/69 (1%), • Sepsa: 1/69 (1%), • COVID-19: 1/69 (1%). Utrata z badania ogółem: 41/69 (59%), w tym: • Progresja choroby: 30/69 (43%), • AE 8/69 (12%), • Wtórny nowotwór 2/69 (3%), • Znieczulenie miejscowe dożylnie 1/69 (1%)
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ibrutynibu)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, PD, SD), • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • Bezpieczeństwo

Cencini 2021

Metody oceny stosowane w badaniu	• Bezpieczeństwo – kryteria CTCAE v4
----------------------------------	--------------------------------------

Ocena w skali NICE	7/8
--------------------	-----

Lokalizacja badania	Włochy
---------------------	--------

Sponsor badania	bd
-----------------	----

a) Przedstawiono charakterystykę dla całej populacji badania.

R-COMP – rytuksymab + cyklofosfamid + niepegylowana doksorubicyna liposomalna + winkrystyna + prednizon.

Aneks C. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

Tabela 79.
Charakterystyka badań dotyczących efektywności rzeczywistej BREX

Charakterystyka	Wang 2023b	Iacobini 2022	O'Reilly 2024	Nie 2024
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BREX w opornym/nawrotowym MCL u pacjentów w Stanach Zjednoczonych	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BREX w opornym/nawrotowym MCL u pacjentów w Europie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BREX w opornym/nawrotowym MCL po wcześniejszym leczeniu iBTK u pacjentów w Wielkiej Brytanii	Ocena bezpieczeństwa stosowania BREX w opornym/nawrotowym MCL z wykorzystaniem metod obrazowania
Kryteria włączenia	Pacjenci, u których między 1 sierpnia 2020 roku a 31 grudnia 2021 roku wykonano leukaferozę w celu wytworzenia BREX	Pacjenci, u których między lutym 2020 roku a sierpniem 2021 roku wykonano aferozę w celu podania BREX	• ECOG 0–1, • brak aktywnej choroby OUN • ≥2 linie terapii, w tym iBTK	Dorośli pacjenci, którzy między październikiem 2020 roku a lipcem 2022 roku otrzymali BREX. Uwzględniono pacjentów z włótnym zajęciem OUN.
Kryteria wykluczenia	bd	bd	bd	bd
Liczebność grupy	144 (pacjenci po iBTK)	39 (pacjenci po infuzji)	83 (pacjenci po infuzji)	26 (pacjenci po infuzji)
Wiek w latach, mediana (zakres)	67 (34–89)	67 (47–79)	68 (41–78)	67 (50–82)
Płeć męska (%)	bd	88%	72%	73%
Liczba poprzednich terapii; mediana (zakres)	3 (1–10)	2 (1–8)	2 (2–7)	4 (2–10) ^c 3,5 (2–8) ^c
Wcześniejsza terapia (%)	TAK	100%	100%	100%
	IBR	bd	100%	
	AKA	bd	bd	88% ^{c,e} 100% ^{c,e}
	Inne	bd	bd	bd
Typ badania	Badanie retrospektywne	Badanie retrospektywne	Badanie prospektywne	Badanie retrospektywne
Mediana okresu obserwacji; mediana [95% CI]	14,3 mies. [12,7; 15,9] ^a	10 mies. [7,9; 11,5]	13,3 mies. [bd]	11,7 mies. [bd]
Lokalizacja badania	16 ośrodków na terenie Stanów Zjednoczonych	11 ośrodków w Hiszpanii, Holandii, Niemczech i Włoszech	12 ośrodków na terenie Wielkiej Brytanii	Jeden ośrodek (Stany Zjednoczone)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	PFS, OS, DOR, ORR, bezpieczeństwo	OS, PFS, ORR, CRS	OS, PFS, ORR, CRS, ICANS	OS, PFS, DOR, CRS, ICANS, parametry laboratoryjne
Ocena NICE	6/8	6/8	6/8	4/8

Aneks D. Ocena wiarygodności badań

Tabela 80.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej przeprowadzona z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	ZUMA-2	SCHOLAR-2	Epperla 2017	Jain 2018	Martin 2016	McCulloch 2020	McCulloch 2021	MCL-004	Rai 2022	Cencini 2021
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
SUMA	7/8	5/8	4/8	3/8	4/8	4/8	4/8	5/8	6/8	7/8

Tabela 81.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Dreyling 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Dreyling 2016
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	IBR
Komparator	Temsyrolimus
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
1 ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniany przez niezależną zaslepioną komisję	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83, 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
HR [95%CI] = 0,43 [0,32, 0,58]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	• Protokół badania
☐	• Plan analizy statystycznej (SAP)
☐	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☐	• Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	• Wniosek do komisji etyki badań
☐	• Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	• Osobista komunikacja z badaczem
☐	• Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna, generowana komputerowo, z użyciem permutowanych bloków, w układzie 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS, ze stratyfikacją ze względu na liczbę poprzednich terapii oraz wskaźnik ryzyka w MCL.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia, pacjenci i badacze byli świadomi przydzielanej interwencji	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, dopuszczany cross-over po progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję z grupy otrzymującej temsirolimus do grupy przyjmującej ibrutinib	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 0% oraz 1% pacjentów odpowiednio z grupy otrzymującej ibrutinib oraz temsirolimus, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocena pierwszorzędnego punktu końcowego wykonana przez niezależną zaślepioną komisję	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Pomiar punktu końcowego wykonany w ten sam sposób w obu grupach	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Komisja oceniająca pierwszorzędowy punkt końcowy była zaślepiona	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	x	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego PFS był obiektywny, wykonany przez niezależną zaślepioną komisję. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące PFS w ocenie badacza.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Tabela 82.

Ocena wiarygodności badań dotyczących efektywności rzeczywistej BREX z zastosowaniem skali NICE

Pytania
Czy badanie było wielośrodkowe?
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
Czy badanie było prospektywne?
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?
SUMA

Tabela 83.

Ocena wiarygodności badań dotyczących efektywności rzeczywistej BREX z zastosowaniem skali NICE

Pytania	Wang 2023b	Iacobini 2022	O'Reilly 2024	Nie 2024
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	0	0	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	0	1
Czy badanie było prospektywne?	0	0	1	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	1	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1
SUMA	6/8	6/8	6/8	4/8

Aneks E. Dodatkowe wyniki badania ZUMA-2

E.1. Estymowane odsetki z OS i PFS

Tabela 84.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 – populacja ITT

Czas pomiaru ^a	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
3 mies.	74	92% [83; 96]
6 mies.	74	83% [72; 90]
12 mies.	74	77% [65; 85]
18 mies.	74	67% [52; 79]
24 mies.	74	64% [48; 76]

Dane pochodzą z raportu EMA (cut-off: 24 lipca 2019 roku)

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

a) W przypadku populacji ITT czas liczony od włączenia do badania.

Tabela 85.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX (badanie ZUMA-2) – populacja ITT

Czas pomiaru ^a	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
3 mies.	74	88% [77; 93]
6 mies.	74	75% [63; 84]
9 mies.	74	64% [51; 75]
12 mies.	74	56% [41; 68]
18 mies.	74	52% [36; 65]
24 mies.	74	52% [36; 65]

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie

Dane pochodzą z raportu EMA (cut-off 24 lipca 2019 roku)

a) W przypadku populacji ITT czas liczony od włączenia do badania.

E.2. Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Tabela 86.
Bezpieczeństwo terapii ogółem w populacji z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Mediana okresu obserwacji 12,3 mies.	Mediana okresu obserwacji 17,5 mies.***
Zdarzenia niepożądane ogółem	68/68 (100%)	82/82 (100%)**
Zdarzenia niepożądane ogółem 3–4 stopnia	67/68 (99%)	74/82 (88%)**
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	46/68 (68%)	56/82 (68%)**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii	bd	bd

* Dane dla 82 pacjentów – 68 pacjentów z kohorty 1 (pivotal) + 14 pacjentów z kohorty 2, którzy otrzymywali dawkę 0.5 x 10⁶ BREX komórek/kg

**Dane z raportu EMA

Tabela 87.
Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 (dla mediany czasu obserwacji 12,3 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)
AE ogółem	68/68 (100%)
AE stopnia ≥3.	67/68 (99%)
SAE ogółem	46/68 (68%)
Zdarzenia neurologiczne	43/68 (63%)
Objawy zespołu uwalniania cytokin	62/68 (91%)

E.3. Ekspozycja na leczenie BREX

Tabela 88.
Ekspozycja na leczenie BREX stosowanego u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych w ramach badania ZUMA-2

Kontynuowanie terapii	n/N (%)
Pacjenci włączeni do badania, którzy poddani zostali leukaferizie	74/74 (100%)
Pacjenci, dla których przygotowano BREX	71/74 (96%)
Pacjenci, dla których przygotowano BREX i poddani zostali leczeniu kondycjonującemu	69/74 (93%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie BREX	68/74 (92%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie BREX oraz chemioterapię pomostową	25/74 (34%)

Aneks F. Dodatkowe wyniki badań dla SoC

Tabela 89.
Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu MCL-004

Punkt końcowy	n/N (%)
AE	48/58 (83%)
SAE	20/58 (34%)

Tabela 90.
TRAE raportowane w badaniu MCL-004

Punkt końcowy	n/N (%)
Ogółem	
Hematologiczne	
Niedokrwistość	10/58 (17%)
Trombocytopenia	9/58 (16%)
Neutropenia	8/58 (14%)
Pancytopenia	7/58 (12%)
Gorączka neutropeniczna	6/58 (10%)
Niehematologiczne	
Zmęczenie	22/58 (38%)
Nudności	11/58 (19%)
Zawroty głowy	11/58 (19%)
Duszność	11/58 (19%)
Obrzęk obwodowy	11/58 (19%)
Wysypka	10/58 (17%)
Kaszel	11/58 (19%)
Zmniejszony apetyt	7/58 (12%)
Biegunka	8/58 (14%)
Gól głowy	6/58 (10%)
Gorączka	6/58 (10%)
Wymioty	6/58 (10%)
Zaparcia	6/58 (10%)
Badania laboratoryjne	
Zmniejszona liczba płytek krwi	6/58 (10%)
Zmniejszona liczba białych krwinek	6/58 (10%)

Tabela 91.

AE raportowane w badaniu Rai 2022 według schematu leczenia po ibrutynibie

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Schematy oparte na cytarabinie	Schematy oparte na bendamustynie
Migotanie lub trzepotanie przedsionków	1/16 (6%)	0/34 (0%)
Zakażenia wymagające hospitalizacji	0/16 (0%)	0/34 (0%)
Przyjęcia do szpitala w trybie nagłym	0/16 (0%)	2/34 (6%)
Zakażenia z udokumentowanym zastosowaniem leków przeciwdrobnoustrojowych	5/16 (31%)	2/34 (6%)
Udar krwotoczny mózgu	0/16 (0%)	0/34 (0%)
Krwotok z przewodu pokarmowego	1/16 (6%)	0/34 (0%)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Aneks H. Formularze stosowane w analizie

H.1. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

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

H.2. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

H.3. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 93.

Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne na podstawie [68]

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1		
Formularz 3: dla badań jednoramiennych dla terapii dedykowanych chorobom sierocym (orphan disease) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (high unmet need), gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR		
Nazwa badania:		
Lek badany:	Wskazanie:	
Pierwszy autor:	Rok:	Czasopismo:
Imię oceniającego:		
		Zaznacz X, jeśli dotyczy
GRADE 3		
PFS ≥6 mies.		
ORR (PR+CR) ≥60%		
ORR (PR+CR) ≥20% i <60% i czas trwania odpowiedzi ≥9 mies.		
GRADE 2		
PFS ≥3 i <6 mies.		
ORR (PR+CR) ≥40% i <60%		
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies. i <9 mies.		
GRADE 1		
PFS 2 – <3 mies.		
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% i czas trwania odpowiedzi <6 mies.		
ORR (PR+CR) >10% i <20% i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies.		

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1			
Formularz 3: dla badań jednoramiennych dla terapii dedykowanych chorobom sierocym (orphan disease) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (high unmet need), gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR			
Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)			
3	2	1	
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4			
Czy jakość życia była oceniana w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy występowało $\geq 30\%$ toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie*?			
Dodatkowe punkty:			
1. Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało $\geq 30\%$ toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie*			
2. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia			
3. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności			
Finalna ocena korzyści klinicznej			
4	3	2	1

* Nie dotyczy łysienia i miedosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

H.4. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? „Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (follow-up)	☐ Tak ☐ Nie
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędów systematycznego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	

Pytanie	Odpowiedź
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI
NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zareportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników? RCT „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ☐ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NRSI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NRSI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NRSI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów ☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	☐ Tak ☐ Nie
NRSI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)	