IGNORANTIA NOCET

Minjuvi® (tafasytamab) stosowany u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 04.08.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 4 sierpnia 2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTOW.4131.5.2026 z dnia 3 lipca 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 16 marca 2026 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[redacted]	• Tworzenie strategii wyszukiwania • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Opracowywanie wyników i wniosków • Opis ograniczeń i dyskusji
[redacted]	• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Opracowywanie wyników i wniosków
[redacted]	• Opracowywanie wyników i wniosków • Kontrola obliczeń

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
2L+	2. lub kolejne linie leczenia
3L+	3. lub kolejne linie leczenia
ab	ang. abstract – streszczenie
ADA	ang. anti-drug antibodies – przeciwciała przeciw lekowi
ADRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AEMS	ang. FDA Adverse Event Monitoring System Public Dashboard for Drugs and Biologics – baza danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych
ALAT	aminotrasferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. American Society of Clinical Oncology – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASCT	ang. autologous stem cell transplantation – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ASH	ang. American Society of Hematology – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BEN	bendamustyna
BSC	ang. best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające
CAR-T	ang. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy – terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym.
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
CR	ang. complete response – odpowiedź całkowita
CT	tomografia komputerowa
DLBCL	ang. diffuse large B-cell lymphoma – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DoR	ang. duration of response – czas trwania odpowiedzi
ECOG	ang. Eastern Cooperative Oncology Group – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. Event-Free Survival – przeżycie wolne od zdarzeń
EHA	ang. European Hematology Association – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 – kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka
EPKO	epkorytamab

Skrót	Rozwinięcie
EQ-5D-5L	ang. The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący 5 wymiarów jakości życia
ESS	ang. effective sample size – efektywna wielkość próby
EudraCT	ang. EU Clinical Trials Register – europejski rejestr badań klinicznych
FACT-Lym	ang. The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma – kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej z chorobą u chorych na chłoniaki
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
FL	ang. follicular lymphoma –chłoniak grudkowy
GCP	dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. Granulocyte-Colony Stimulating Factor – cytokina stymulująca szpik kostny do produkcji granulocytów i komórek macierzystych
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV	ang. human immunodeficiency virus – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. hazard ratio – hazard względny
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. intravenous – dożylnie
IA	ang. investigator assessed – ocena wg badacza
IgG	immunoglobulina G
iNHL	ang. indolent non-Hodgkin lymphoma – indolentny chłoniak nie-Hodgkina
IPD	ang. individual pariticpant data – indywidualne dane chorego
IQR	ang. interquartile range – rozstęp ćwiartkowy
IRC	ang. Independent Review Comittee – niezależny komitet weryfikacyjny
IS	istotność statystyczna
ITC	ang. Indirect Treatment Comparison – pośrednie porównanie leczenia
ITT	ang. intention-to-treat – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. keywords – słowa kluczowe
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LEN	lenalidomid
m.c.	masa ciała
MAIC	ang. matching-adjusted indirect comparison – porównanie pośrednie z dopasowaniem danych
MD	ang. mean difference – różnica średnich
MDR	ang. minimal residual disease – choroba resztkowa
MeSH	ang. Medical Subject Headings – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MID	ang. Minimal Important Difference – minimalna istotna różnica
MOS	mosunetuzumab
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
MZL	ang. marginal zone lymphoma – chłoniaki strefy brzeżnej
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
n/d	nie dotyczy
nCR	niepotwierdzona całkowita odpowiedź
NE lub n/o	nie podlega ocenie
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. National Institutes of Health – międzynarodowy rejestr badań klinicznych
NKCC	liczba komórek NK
NNH	ang. number needed to harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. number needed to treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NR	nie osiągnięto
OBI	obinutuzumab
OBS	okres obserwacji
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
ORR	ang. overall response rate – ogólny wskaźnik odpowiedzi
OS	ang. overall survival – przeżycie całkowite
p.o.	łac. per os – doustnie
pc.	powierzchnia ciała
PD	ang. progressive disease – progresja choroby
PET	ang. Positron Emission Tomography – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. progression-free survival – przeżycie wolne od progresji choroby
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PN	prawdopodobnie nie
POD24	progresja choroby w czasie 24 miesięcy od pierwotnego rozpoznania
PR	ang. partial response – częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PT	prawdopodobnie tak
QoL	ang. quality of life – jakość życia
R/R	ang. relapsed/refractory – nawrotowy/oporny
R^2	schemat rytuksymab, lenalidomid

Skrót	Rozwinięcie
R-BEN	schemat rytuksymab, bendamustyna
R-CHOP	schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
R-CVP	schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka
RR	ang. relative risk – ryzyko względne
RTX	rytuksymab
SAE	ang. serious adverse event – ciężkie zdarzenia niepożądane
SDi	ang. stable disease – stabilna choroba
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SLR	ang. systematic literature review – systematyczny przegląd literatury
SUCRA	ang. Surface Under the Cumulative Ranking Curve – pole pod skumulowaną krzywą rankingową
TAFA	tafasytamab
TEAE	ang. treatment emergent adverse events – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. title – tytuł
tn	ang. trade name – nazwa handlowa
TTNT	ang. time to next treatment – czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej
TTP	ang. time to progression – czas do progresji choroby
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (stopnia 1-3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 6.5.

POPULACJA
Populację dla tafasytamabu (TAFA) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (R^2), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Minjuvi®*, stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) (stopnia 1-3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego. Populacja docelowa obejmuje chorych w 2. lub kolejnych liniach leczenia (2L+) FL. Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została określona w ramach proponowanego Programu Lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe – część I: Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82). Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia. Chłoniak grudkowy to indolentny nowotwór wywodzący się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania. Choroba zwykle przebiega przewlekle, z naprzemiennymi okresami remisji i nawrotów, jednak mimo powolnej dynamiki może istotnie obniżać jakość życia. Najczęstszą manifestacją kliniczną jest bezbolesne powiększenie węzłów chłonnych, a w bardziej zaawansowanych stadiach mogą pojawiać się objawy ogólne, w tym tzw. objawy B (gorączka o niejasnej etiologii, nocne poty, niezamierzona utrata masy ciała), przewlekłe zmęczenie oraz zwiększona podatność na zakażenia. Rokowanie zależy m.in. od tempa progresji, odpowiedzi na leczenie oraz liczby zastosowanych linii terapeutycznych. Wczesny nawrót, zwłaszcza w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii, wiąże się z mniej korzystnym przebiegiem. Jest to drugi pod względem częstości podtyp nowotworów układu chłonnego w Europie Zachodniej i stanowi około 15-20% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Roczna zapadalność w ostatnich dekadach wzrosła do około 5/100 000 osób. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, a choroba nieco częściej dotyczy kobiet i populacji rasy białej. W Polsce obserwuje się niższą częstość rozpoznań niż w krajach Europy Zachodniej, wynoszącą 1,6/100 000 u mężczyzn i 1,9/100 000 u kobiet.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Minjuvi® (tafasytamab) wskazany do stosowania w skojarzeniu z R^2 w leczeniu dorosłych chorych z R/R FL (stadium 1-3a) po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego.

Mechanizm działania

Tafasytamab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD19, który znajduje się na powierzchni limfocytów pre-B oraz dojrzałych limfocytów B. Lek został zaprojektowany tak, aby silniej wiązać się z receptorem Fc, co wzmacnia jego działanie immunologiczne. Po połączeniu z CD19 tafasytamab prowadzi do niszczenia komórek B na dwa sposoby:

- aktywuje komórki układu odpornościowego (m.in. komórki NK, limfocyty Tγδ oraz fagocyty), które rozpoznają i eliminują oznaczone komórki nowotworowe,
- może bezpośrednio inicjować proces zaprogramowanej śmierci komórki (apoptozę).

Modyfikacja fragmentu Fc zwiększa skuteczność mechanizmów zależnych od przeciwciał, takich jak cytotoksyczność komórkowa oraz fagocytoza.

Dawkowanie w FL po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego

Każdy cykl trwa 28 dni.

Tafasytamab stosuje się w dawce 12 mg/kg w infuzji dożylnej według schematu:

- w cyklu 1. do 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu;
- od cyklu 4. do 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.

Rytuksymab stosuje się w dawce 375 mg/m^2 w infuzji dożylnej według schematu:

- cykl 1.: w dniach 1., 8., 15. i 22.;
- cykle od 2. do 5.: w dniu 1. każdego cyklu.

Lenalidomid przyjmowany jest doustnie w dawce 20 mg/dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

KOMPARATOR

W rozpatrywanej populacji chorych jako komparatory dla badanej interwencji przyjęto:

- obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną (OBI-BEN) – w 2L+;
- terapie oparte o rytuksymab – w 2L+, w tym:
  - rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem (R^2);
  - rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną (R-BEN);
  - rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon (R-CVP);
  - rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon (R-CHOP);
  - rytuksymab w monoterapii (RTX);
- epkorytamab (EPKO) w monoterapii – w 3L+;
- mosunetuzumab (MOS) w monoterapii – w 3L+.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie, w tym:
  - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);
  - częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR), częściowej (PR), choroby stabilnej (SDi) i progresji choroby (PD);

- czas trwania odpowiedzi (DoR);
- czas do następnej terapii (TTNT);
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono przegląd systematyczny, którego celem było zidentyfikowanie badań służących porównaniu ocenianej interwencji z komparatorami w populacji docelowej. Do analizy kwalifikowano:

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe lub materiały konferencyjne[1].
- Publikacje w językach: polski i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Przegląd systematyczny dla TAFA-R²

W wyniku przeglądu systematycznego (SLR) odnaleziono 2 opracowania wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (*Caracciolo 2026* oraz *Shen 2026*).

Zidentyfikowano również 1 randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne *inMIND* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAFA-R² z lenalidomidem i rytuksymabem (R²) u chorych z R/R FL po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego.

Ponadto w analizie uwzględniono 6 dokumentów do oceny dodatkowego bezpieczeństwa.

Przegląd systematyczny dla komparatorów – porównanie pośrednie (ITC)

W ramach przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji z pozostałymi komparatorami w rozpatrywanej populacji chorych. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w takim przypadku zalecane jest wykonanie porównania pośredniego.

Od Wnioskodawcy otrzymano materiały zawierające SLR oraz opartą o jego wyniki analizę, zawierającą porównanie pośrednie terapii (ITC). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących TAFA-R² z większością komparatorów [redacted] oraz brak wspólnego komparatora umożliwiającego klasyczne porównanie pośrednie, analiza MAIC była jedyną dostępną metodą porównania.

Strategia wyszukiwania oraz kryteria PICOS zostały opracowane tak, aby odnaleźć badania dla wszystkich terapii, w tym również opcji nie stanowiących komparatora dla interwencji badanej w niniejszym raporcie.

W związku z tym, spośród wszystkich badań zidentyfikowanych w SLR od Wnioskodawcy, w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie badania dla terapii stanowiących komparatory wskazane w *APD Minjuvi®*.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację SLR w celu weryfikacji aktualności danych wykorzystanych w porównaniu pośrednim. [redacted]

[1] materiały konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy i/lub dla dłuższego okresu obserwacji

[redacted]

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Skuteczność TAFA-R^2 w porównaniu z komparatorami oceniono w zakresie kluczowych punktów końcowych.

Analiza skuteczności potwierdziła, że dodanie TAFA do schematu R^2 prowadzi do istotnej statystycznie i klinicznie poprawy PFS (wydłużenie mediany o ponad 8 miesięcy) u chorych z R/R FL stopnia 1–3a. Korzyść ta jest spójna w analizach podgrup oraz wspierana przez wyniki drugorzędowych punktów końcowych i jednoznacznie korzystny trend w zakresie OS.

W momencie oceny dane dotyczące przeżycia były niedojrzałe. Ze względu na krótki okres obserwacji oraz heterogeniczność kolejnych linii leczenia po progresji, pełna ocena wpływu terapii na dalszy przebieg choroby wymaga dłuższej obserwacji. Ostateczne wyniki OS zostaną przedstawione po zakończeniu badania.

[redacted]

Wyniki analiz podsumowano poniżej.

TAFA-R^2 vs komparator	Analiza	HR				OR	
		PFS	TTNT	OS	DoR	ORR	CR
R^2	RCT	**IA: 0,43** **IRC: 0,41**	**0,45**	0,59	**0,47**	**2,0**	**PET-CR: 1,5**

[redacted]

TAFA-R² vs komparator	Analiza	HR				OR	
		PFS	TTNT	OS	DoR	ORR	CR
[redacted]							

HR<1 wskazuje na przewagę TAFA-R²; OR>1 wskazuje na przewagę TAFA-R². Wyniki na korzyść TAFA-R² oznaczono kolorem zielonym. Wyniki istotne statystycznie (przedział ufności nie zawierający 1) pogrubiono i oznaczono na ciemno-zielony kolor – przedziały ufności przedstawiono w głównej części dokumentu, w streszczeniu odstąpiono od prezentacji w celu zachowania przejrzystości

[redacted]

Niemniej jednak, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących TAFA-R² z większością komparatorów oraz brak wspólnego komparatora umożliwiającego klasyczne porównanie pośrednie, analiza MAIC była jedyną dostępną metodą porównania, a jednocześnie rozwiązaniem bardziej adekwatnym niż proste zestawienie wyników, ponieważ pozwalała na częściowe skorygowanie heterogeniczności populacji.

Jakość życia

W badaniu *inMIND* oceniono również jakość życia w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 oraz FACT-Lym. Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach leczenia i wskazują, że obserwowana w badaniu 57-procentowa redukcja ryzyka progresji, nawrotu choroby lub zgonu, oceniana na podstawie PFS, w ramieniu TAFA-R² została osiągnięta bez pogorszenia jakości życia raportowanej przez chorych.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie TAFA-R^2 vs R^2 – wyniki badania *inMIND*

Wyniki badania *inMIND* wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa TAFA-R^2 względem R^2. W odniesieniu do głównych kategorii raportowanych zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem TAFA-R^2 a ramieniem R^2 w zakresie częstości występowania:

- zgonów (5,5% vs 8,5%);
- TEAE ogółem (99,3% vs 99,3%);
- TEAE stopnia 1.-2. (97,8% vs 96,7%);
- TEAE stopnia 3.-4. (71,2% vs 69,5%);
- TEAE prowadzących do zgonu (2,2% vs 2,2%);
- SAE (33,1% vs 31,6%).

Na uwagę zasługuje fakt, że zgony z powodu progresji choroby występowały ze znacznie niższą częstością w ramieniu TAFA-R^2 w porównaniu z ramieniem R^2 (1,8% vs 6,3%), a różnica między terapiami była istotna statystycznie.

Do najczęściej raportowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia, tj. zgłoszonych u ≥20% chorych w którejkolwiek z grup, należały zdarzenia z kategorii:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie COVID-19);
- zaburzenia żołądka i jelit (biegunka oraz zaparcia);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zmęczenie).

Najczęściej raportowanym TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia w obu grupach była neutropenia, którą zgłoszono u 39,8% chorych leczonych TAFA-R^2 oraz 37,5% chorych leczonych R^2. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Porównanie TAFA-R^2 z pozostałymi komparatorami

[redacted]

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa TAFA-R^2 uwzględniono dane ze strony EMA, FDA, ADRReports, FEARS oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w dokumentach *ChPL Minjuvi®* i *FDA 2025* dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z reakcjami związanymi z infuzją, supresją szpiku kostnego, neutropenią, małopłytkowością, zakażeniami, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią, zespołem rozpadu guza oraz toksycznym wpływem na zarodek i płód.

W bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS najczęściej raportowano zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Pozostałe najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane należały do kategorii: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Stosunek korzyści do ryzyka dla TAFA-R^2 w dokumencie *EMA 2024* oceniano jako **pozytywny**.

WNIOSKI

Analiza skuteczności TAFA-R^2 w porównaniu z R^2 wykazała znamienną przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych, tj. przeżycia wolnego od progresji, częstości uzyskania odpowiedzi, w tym ORR i PET-CR, czasu trwania odpowiedzi oraz czasu do kolejnej terapii. W przypadku OS dane, chociaż nadal niedojrzałe, wskazują, że leczenie TAFA-R^2 nie wiąże się z pogorszeniem przeżycia całkowitego oraz sugerują korzystny trend w kierunku poprawy przeżycia w porównaniu z R^2.

[redacted]

Warto podkreślić, że profil bezpieczeństwa TAFA-R^2 w porównaniu z R^2 był zasadniczo porównywalny. Częstość zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4. była zbliżona w obu grupach.

Uwzględniając wykazane korzyści kliniczne związane ze stosowaniem TAFA-R^2, można wnioskować, że terapia ta charakteryzuje się przewidywalnym i możliwym do kontrolowania profilem bezpieczeństwa, a jej stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny.

Terapia TAFA-R^2 to pierwszy schemat zapewniający podwójne ukierunkowanie na CD19 i CD20, który daje możliwość istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskania głębszych i trwalszych odpowiedzi. Terapia ta umożliwia opóźnienie konieczności wdrażania kolejnych, bardziej obciążających linii leczenia przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę całokształt dostępnych dowodów, stosowanie produktu Minjuvi® (tafasytamab) w skojarzeniu z R^2 w praktyce klinicznej należy uznać za zasadne. W związku z tym, refundacja ze środków publicznych w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z R/R FL po ≥1. linii leczenia ogólnoustrojowego jest uzasadniona.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Minjuvi® (tafasytamab) w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (stopnia 1-3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 6.5.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa tafasytamabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków[2] (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych (AEMS)[3], URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

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

[3] informacje na tej stronie internetowej dotyczą zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu leku, jednak nie muszą być bezpośrednio związane z jego stosowaniem. Zgłoszenie nie stanowi potwierdzenia związku przyczynowego między produktem a zdarzeniem, a dane AEMS powinny być interpretowane w szerszym kontekście innych dostępnych informacji

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (JG, AF). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (ANK) na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.4.2 oraz 3.5.2.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration za pomocą narzędzi *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) w przypadku badań randomizowanych oraz *Cochrane risk-of-bias tool in non-randomized studies – of interventions* (ROBINs-I) w przypadku badań nierandomizowanych [Higgins 2024].

3.4. Przegląd systematyczny dla interwencji badanej

3.4.1. Strategia wyszukiwania

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

w kryteriach włączenia. Nie wprowadzono również ograniczenia dotyczącego metodyki, by zidentyfikować zarówno badania pierwotne (eksperymentalne i obserwacyjne), jak również opracowania wtórne.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa.

Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarki Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* oraz *All text*).

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, AEMS, URPLWMiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej (tafasytamab) oraz nazwę handlową interwencji badanej (Minjuvi® lub Monjuvi®[4]).

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla tafasytamabu stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się zarówno do leku jak i populacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

[4] Tafasytamab jest dopuszczony do obrotu pod nazwą Minjuvi® w Europie oraz pod nazwą Monjuvi® w Stanach Zjednoczonych

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.2.4.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy (≥18 r.ż.) z rozpoznanym nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) stopnia 1-3a w stanie sprawności ECOG 0-2, po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego.[5]	Niezgodna z założonymi, w tym: • chorzy uprzednio nieleczeni; • chorzy na inny typ chłoniaka, np. DLBCL, MZL; • populacja pediatryczna.
Interwencja	**Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem i lenalidomidem.** Dawkowanie zgodnie z ChPL Minjuvi® przez 12 cykli (każdy cykl trwa 28 dni): • tafasytamab w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. podawany w infuzji dożylnej w cyklu 1. do 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, od cyklu 4. do 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu. • rytuksymab – zalecana dawka wynosi 375 mg/m^2 pc.: w cyklu 1. – w dniach 1., 8., 15. i 22., od cyklu 2. do 5. – w dniu 1. każdego cyklu. • lenalidomid – zalecana dawka wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu – od cyklu 1. do cyklu 12.	Inna niż wymieniona.

Komparatory[6]	Interwencje stosowane w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego i finansowane ze środków publicznych w Polsce:
	• obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
	• terapie oparte o rytuksymab, w tym:
	  ○ rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem;
	  ○ rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną;
	  ○ rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon;
	  ○ rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon;
	  ○ rytuksymab w monoterapii;
	• mosunetuzumab w monoterapii;
	• epkorytamab w monoterapii;
	Komentarz: szczegóły dotyczące dawkowania poszczególnych terapii opisano w *APD Minjuvi®* w rozdziale 6.
		Niezgodny z założonymi.

Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • przeżycie wolne od progresji; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie, w tym: ○ całkowity odsetek odpowiedzi;	Niezgodne z założonymi.

[5] Zapisy dotyczące populacji zostały dostosowane do uzgodnionej wersji projektu programu lekowego B.12.FM, zgodnie z pismem Ministra Zdrowia. Zmiany mają charakter wyłącznie redakcyjny i nie powodują merytorycznej zmiany populacji określonej w schemacie PICOS
[6] kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ częstość występowania odpowiedzi całkowitej, częściowej, choroby stabilnej i progresji choroby; ○ czas trwania odpowiedzi; • czas do następnej terapii; • jakość życia w oparciu o kwestionariusze: ○ EORTC QLQ-C30; ○ FACT-Lym; ○ EQ-5D-5L; • profil bezpieczeństwa.	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Niezgodna z założonymi, w tym: • przeglądy niesystematyczne; • opisy i serie przypadków; • opracowania poglądowe; • badania *in vivo* i *in vitro*; • badania na zwierzętach; • listy edytorskie i komentarze.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji[7]).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. **Komentarz**: abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy i/lub dla dłuższego okresu obserwacji.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

[7] nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Proces selekcji publikacji

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 194 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Z kolei w wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLWMiPB, ADRReports, AEMS, WHO UMC) odnaleziono łącznie 83 publikacje i rekordy.

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

- 1 badanie pierwotne *inMIND* – 3 publikacje (*Sehn 2026, ab Sehn 2024, ab Strati 2025*);
- 6 dokumentów do oceny dodatkowego bezpieczeństwa – *ChPL Minjuvi®*, *FDA 2025*, *EPAR 2026*, *ADR 2026, WHO UMC 2026, AEMS 2026*;
- 4 dokumenty poufne otrzymane od Wnioskodawcy – [redacted].

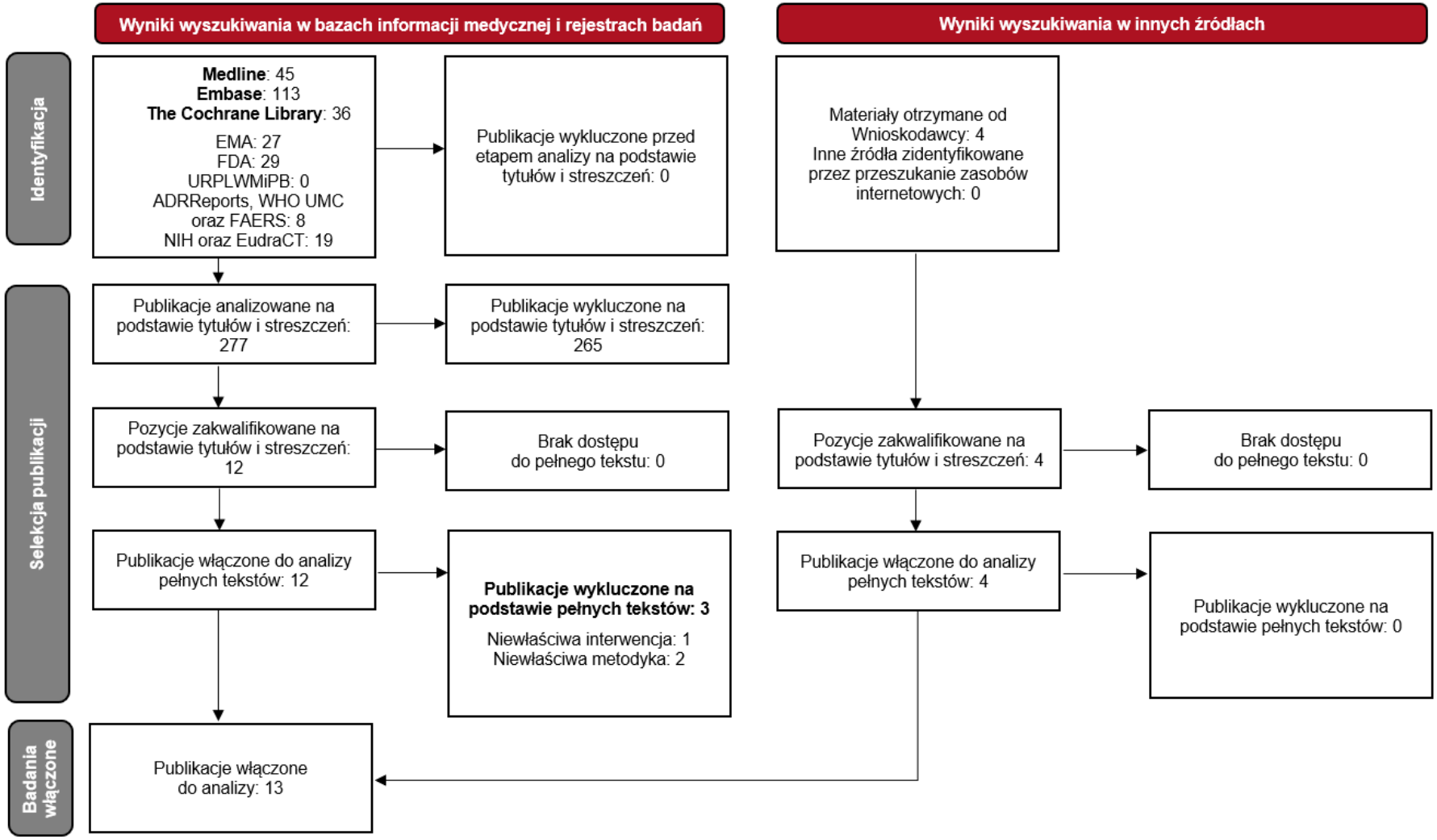
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego) dla tafasytamabu w populacji docelowej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA[8] (Rysunek 1) [PRISMA 2020]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.2.

[8] preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla interwencji badanej



3.4.4. Aktualizacja przeglądu systematycznego dla interwencji badanej

W związku z prośbą zawartą w piśmie z dnia 3 lipca 2026 r., znak sprawy: OTOW.4131.5.2026, przeprowadzono aktualizację SLR dla interwencji badanej.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 42 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Ponadto dokonano ponownego przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLWMiPB, ADRReports, AEMS, WHO UMC), w wyniku, którego zidentyfikowano łącznie 81 publikacji i rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów w wyniku aktualizacji włączono 5 publikacji i abstraktów konferencyjnych, w tym:

- 2 opracowania wtórne – *Caracciolo 2026* oraz *Shen 2026*;
- 3 publikacje w formie abstraktów konferencyjnych (*ab Huebel 2025, ab Poh 2025, ab Gopal 2025*) do włączonego już badania *inMIND*.

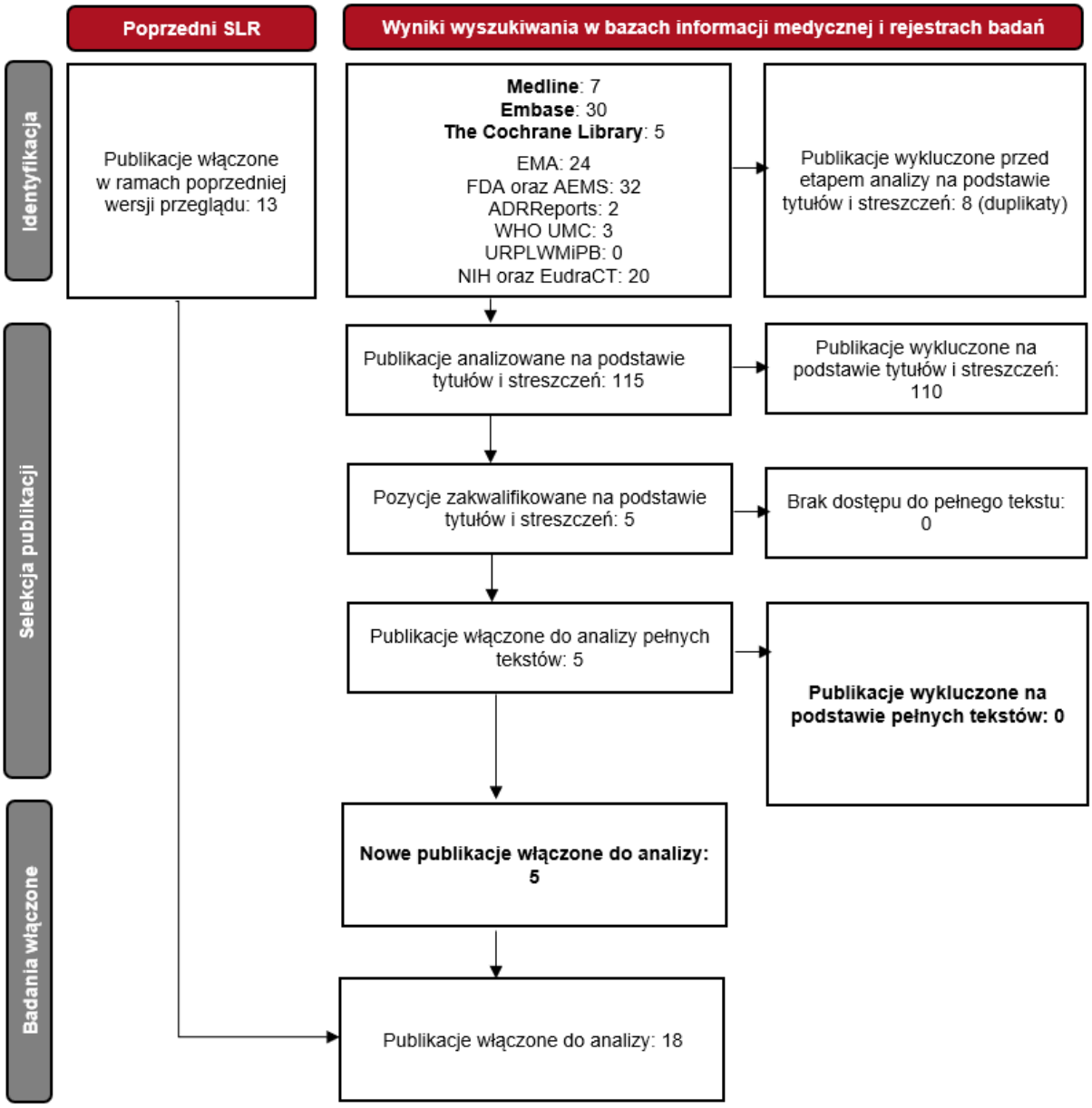
W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego) dla tafasytamabu w populacji docelowej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA[9] (Rysunek 2) [PRISMA 2020].

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

[9] preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla interwencji badanej, aktualizacja (lipiec 2026)



3.5. Przegląd systematyczny dla komparatorów

W ramach przeglądu systematycznego (SLR) dla interwencji badanej zidentyfikowano wyłącznie 1 badanie randomizowane *inMIND*. W badaniu bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem i lenalidomidem (TAFA-R[2]) z placebo stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem i lenalidomidem (R[2]) w populacji z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem

grudkowym (R/R FL). Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję badaną z pozostałymi komparatorami w populacji docelowej.

W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie SLR dla pozostałych komparatorów. Od Wnioskodawcy otrzymano materiały zawierające SLR oraz oparte o jego wyniki analizy zawierające pośrednie porównanie terapii (ITC). [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Do przeprowadzenia aktualizacji przeglądu zastosowano strategię wyszukiwania opracowaną przez autorów SLR otrzymanego od Wnioskodawcy. [redacted]

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryteria selekcji badań przedstawiono na podstawie materiałów otrzymanych od Wnioskodawcy. Do SLR włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

[redacted]

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla komparatorów

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.5.3. Proces selekcji publikacji

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rysunek 3.

[redacted]

3.5.4. Aktualizacja przeglądu systematycznego dla komparatorów

W związku z prośbą zawartą w piśmie AOTMiT z dnia 3 lipca 2026 r., znak sprawy: OTOW.4131.5.2026, przeprowadzono ponowną aktualizację SLR dla komparatorów.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rysunek 4.

[redacted]

3.6. Badania włączone

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w związku z prośbą zawartą w piśmie z dnia 3 lipca 2026 r., znak sprawy: OTOW.4131.5.2026, odnaleziono 2 opracowania wtórne (*Caracciolo 2026* oraz *Shen 2026*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem opracowania *Caracciolo 2026* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia opartych na przeciwciałach anty-CD20 u chorych na R/R FL oraz identyfikacja terapii skojarzonych zapewniających najkorzystniejsze wyniki leczenia. Z kolei opracowanie *Shen 2026* miało na celu zebranie i porównanie danych dotyczących skuteczności nowoczesnych terapii stosowanych u chorych z R/R FL i POD24, aby określić strategie terapeutyczne zapewniające najlepsze wyniki kliniczne w tej grupie wysokiego ryzyka.

Jakość obu przeglądów oceniono jako bardzo niską zgodnie ze skalą AMSTAR 2, natomiast według kryteriów Cook uzyskały one po 4 punkty na 5 możliwych.

Według autorów włączonych opracowań terapia TAFA-R^2 należy do najskuteczniejszych dostępnych opcji leczenia chorych z R/R FL, w tym chorych z POD24. Dodanie TAFA do standardowego schematu R^2 wiązało się z poprawą głębokości i trwałości odpowiedzi oraz skuteczniejszą kontrolą choroby. W analizach porównawczych schemat ten osiągał jedne z najlepszych wyników pod względem skuteczności klinicznej. Mimo że najwyższą skuteczność wykazują terapie CAR-T[12] i niektóre przeciwciała bispecyficzne, TAFA-R^2 stanowi wartościową alternatywę dzięki korzystnemu profilowi skuteczności i bezpieczeństwa oraz łatwiejszemu zastosowaniu w codziennej praktyce klinicznej.

Szczegółowe wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 11.3.

[12] Terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym

3.6.2. Badania pierwotne dla interwencji badanej

W ramach przeprowadzonego SLR zidentyfikowano 1 randomizowane, podwójnie zaślepione badanie pierwotne *inMIND* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAFA-R^2 oraz placebo z R^2. W związku z tym, iż placebo było stosowane wyłącznie w celu utrzymania zaślepienia badania, w niniejszym raporcie przyjęto zapis „R^2" jako oznaczenie grupy kontrolnej.

Do badania włączono dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie CD19+ i CD20+ nawrotowym lub opornym na leczenie FL stopnia 1-3a, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego (w tym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 w co najmniej 4 dawkach) oraz z wynikiem w skali ECOG PS 0-2. W przypadku progresji choroby w czasie 24 mies. konieczne było wykonanie nowych biopsji, by wykluczyć transformację chłoniaka do bardziej agresywnej odmiany. Z badania wykluczono m.in. chorych z przewidywaną długością życia <6 miesięcy, kobiety w ciąży i karmiące, chorych z aktywnymi zakażeniami, niewydolnością serca oraz niekontrolowaną chorobą współistniejącą.

Mediana wieku włączonych chorych wynosiła 64 lata. W badaniu uczestniczyli zarówno mężczyźni, jak i kobiety w porównywalnych proporcjach (odpowiednio 55% i 45%). Większość populacji stanowili chorzy rasy kaukaskiej (80% chorych). Zdecydowana większość włączonych do badania chorych posiadała stan sprawności wg ECOG 0-1 (97% chorych). Ponadto u ponad połowy włączonych chorych (55%) zastosowano uprzednio wyłącznie jedną linię leczenia.

Włączonych chorych randomizowano do dwóch grup:

- TAFA w dawce 12 mg/kg w cyklu 1. do 3. w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, od cyklu 4. do 12. w dniach 1. i 15. każdego cyklu;
- placebo (PLC) i.v. w cyklu 1. do 3. w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, od cyklu 4. do 12. w dniach 1. i 15. każdego cyklu.

W obu grupach stosowano przypisane leczenie w skojarzeniu z R^2: lenalidomid p.o. w dawce 20 mg raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, od 1. do 12. cyklu oraz rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m² w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklu, a od cyklu 2. do 5. w dniu 1. każdego cyklu.

Mediana obserwacji w badaniu wynosiła 14,1 miesiąca, przy czym w przypadku analizy zasadności kontynuacji badania dla OS mediana okresu obserwacji wyniosła 15,3 miesiąca.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania *inMIND*. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.4.1.

Tabela 3.
Charakterystyka włączonego do analizy badania *inMIND*

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TAFA-R²)	Komparator (R²)
inMIND	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: *superiority*	Jadad: 5/5 RoB 2.0: niskie ryzyko błędu	Mediana w badaniu: 14,1 mies. (15,3 mies. dla OS)	Dorośli chorzy z R/R FL lub MZL[13] po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego	Grupa badana: N = 273 Grupa kontrolna: N = 275	**TAFA** i.v. w dawce 12 mg/kg: • w cyklu 1. do 3. w dniach 1., 8., 15. I 22. każdego cyklu; • od cyklu 4. do 12. w dniach 1. i 15. każdego cyklu;	**PLC** i.v. • w cyklu 1. do 3. w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, • od cyklu 4. do 12. w dniach 1. i 15. każdego cyklu
						R² (w skojarzeniu z TAFA/PLC): • lenalidomid p.o. w dawce 20 mg raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, od 1. do 12. cyklu; • rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m² w dniach 1., 8., 15. I 22. w cyklu, a od cyklu 2. do 5. w dniu 1. każdego cyklu.	
						Leczenie wspomagające: w czasie badania immunoglobuliny podawano 14% i 8% chorych odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Zgodnie protokołem badania chorzy mogli: • stosować kortykosteroidy przyjęte w czasie 3 tyg. przed podpisaniem zgody na udział w badaniu; • kontynuować przyjmowanie leków, które otrzymywali w czasie badania przesiewowego; • otrzymywać leki, które są medycznie wskazane jako standardowa terapia w leczeniu	

[13] do badania włączono ograniczoną liczbę chorych z MZL, jednak nie było ono zaplanowane z odpowiednią mocą statystyczną dla tej populacji

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TAFA-R[2])	Komparator (R[2])
						objawów i chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie, astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc; • otrzymywać terapię łagodzącą działania niepożądane badanej terapii, zgodnie z wskazaniami klinicznymi oraz leczenie BSC zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.	

Zgodność populacji z badania klinicznego z populacją wnioskowaną

Zgodnie z *ChPL Minjuvi®* TAFA jest wskazany w skojarzeniu z R^2 w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym albo opornym na leczenie FL (stopnia 1-3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Z kolei zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami Programu lekowego B.12.FM leczenie w ramach części I. mogą otrzymać chorzy spełniający łącznie kryteria ogólne:

1) potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego;
2) wiek 18 lat i powyżej;
3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną *Charakterystyką Produktu Leczniczego*;
4) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną *Charakterystykę Produktu Leczniczego*;
6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
7) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
9) zgoda chorego na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną *Charakterystyką Produktu Leczniczego*.

Zgodnie z zapisami spełnione muszą zostać łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe dla poszczególnych terapii. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii TAFA-R^2 z uzgodnionej przez Ministerstwo Zdrowia wersji projektu programu obejmują:

[redacted]

Tabela 4.
Ocena zgodności populacji z badania klinicznego z populacją wnioskowaną

Kryterium włączenia do PL B. 12.FM.	Populacja włączona do badania *inMIND*
Kryteria ogólne	
1	Tak, włączano chorych z histologicznie potwierdzonym CD19+ i CD20+ FL
2	Tak, włączano chorych w wieku ≥18 r.ż.
3	Tak, nadwrażliwość na TAFA oraz jakikolwiek stan, który w opinii badacza mógłby utrudnić pełny udział chorego w badaniu stanowiły kryterium wykluczenia
4	Tak, obecność aktywnych zakażeń ogólnoustrojowych stanowiła kryterium wykluczenia
5	Tak, obecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stanowiła kryterium wykluczenia
6	Tak, adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi stanowiła kryterium włączenia
7	Tak, nadwrażliwość na TAFA, leki immunomodulujące, rytuksymab, inne przeciwciała monoklonalne lub substancje pomocnicze zawarte w preparatach badanego leku, bądź związki o podobnej budowie biologicznej lub chemicznej stanowiło kryterium wykluczenia
8	Tak, ciąża i okres karmienia piersią stanowiły kryterium wykluczenia
9	Tak, zgoda chorego na prowadzenie antykoncepcji stanowiła kryterium włączenia
Kryteria szczegółowe	
1	[redacted]
2	
3	

Biorąc pod uwagę powyższe uznano, że wyniki dla populacji z badania *inMIND* można odnieść do populacji docelowej.

3.6.3. Badania włączone do ITC

[redacted]

Tabela 5.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.7. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy większość pośrednich porównań terapii wykonano metodą MAIC, której głównym założeniem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji [AOTMiT 2019].

[redacted]

Szczegóły zaprezentowano w załączniku 11.4.2.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzi Cochrane RoB 2.0 oraz ROBINs-I.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *inMIND* [redacted] ryzyko błędów systematycznych wynikających z selekcji, związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. [redacted]

Ocenę włączonych badań przedstawiono w załączniku 11.4.4.

3.9. Punkty końcowe

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa TAFA-R[2] w leczeniu R/R FL w analizie uwzględniono następujące istotne klinicznie punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie, w tym:
  - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);

  - częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR), częściowej (PR), choroby stabilnej (SDi) i progresji choroby (PD);
  - czas trwania odpowiedzi (DoR);
- czas do następnej terapii (TTNT);
- jakość życia w oparciu o kwestionariusze EORTC QLQ-C30, FACT-Lym, EQ-5D-5L;
- profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 11.4.1.

[redacted]

Tabela 6.
[redacted]

Zestawienie definicji, sposób interpretacji i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach przedstawiono w rozdziale 11.4.3.

Informację odnośnie do sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.10.2.

3.10. Analiza statystyczna i zasady ekstrakcji

3.10.1. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.10.1.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)[15] w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

[15] Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych)

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania odpowiedzi na leczenie, gdy parametr OR wynosi np. 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei, gdy wartość parametru RD wynosi np. 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego jest o 15% większe

w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

Z kolei, gdy wartość parametru RD wynosi np. -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego jest o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

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

3.10.1.2. Plan analizy statystycznej – badanie *inMIND*

Kluczowe informacje dotyczące analizy statystycznej w badaniu *inMIND* opisano w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Opis analizy statystycznej w badaniu *inMIND*

Element	Opis
Określenie wielkości próby	Wielkość próby została określona na podstawie wymogu uzyskania 174 zdarzeń PFS ocenianych przez badacza. Liczba ta zapewniała 80% mocy statystycznej do wykrycia HR = 0,65 przy zastosowaniu dwustronnego testu log-rank na poziomie istotności 0,05. Przy założeniu mediany PFS wynoszącej 27,8 miesiąca, 21-miesięcznego okresu rekrutacji, 12-miesięcznej obserwacji oraz 15% odsetka utraty chorych do

Element	Opis
	obserwacji zaplanowano randomizację 528 chorych (264 w każdej grupie leczenia).
Randomizacja i stratyfikacja	Chorych losowo przydzielano do dwóch grup leczenia w stosunku 1:1 z zastosowaniem stratyfikacji obejmującej status POD24, oporność na wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-CD20 oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs ≥2). Chorzy zostali centralnie przydzielani do grup leczenia za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego, w celu ukrycia alokacji.
Analiza skuteczności	Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT), obejmującej wszystkich randomizowanych chorych, analizowanych zgodnie z przydzielonym leczeniem w momencie randomizacji.
Analiza bezpieczeństwa	Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia, analizowanych zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem.
Analizy pośrednie	Zaplanowano analizę pośrednią typu *futility* dla PFS po osiągnięciu 20% wymaganych zdarzeń, z granicą braku zasadności kontynuacji badania określoną jako HR ≥1,05. W momencie analizy pierwotnej przeprowadzono również niewiążącą analizę pośrednią OS, z kryterium braku skuteczności przy HR >1,24. Ostateczną analizę OS zaplanowano po 5 latach obserwacji.
Testowanie hierarchiczne	Formalne testowanie hipotez obejmowało punkt końcowy pierwotny oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe. Zastosowano hierarchiczne podejście do testowania hipotez (ang. *gatekeeping*) w celu kontroli błędu I rodzaju przy dwustronnym poziomie istotności 0,05. Testowanie drugorzędowych punktów końcowych było prowadzone wyłącznie w przypadku uzyskania istotności statystycznej dla punktu końcowego pierwotnego. Pozostałe analizy miały charakter eksploracyjny.
Testy dla punktów typu *time-to-event*	Punkty końcowe PFS, OS, DoR oraz TTNT analizowano metodą Kaplana-Meiera. Porównania między grupami przeprowadzono z użyciem stratyfikowanego testu log-rank. Ilorazy hazardów oraz 95% przedziały ufności estymowano przy użyciu stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.
Zasady cenzurowania	Zastosowano standardowe zasady cenzurowania danych dla punktów końcowych typu *time-to-event*, w tym cenzurowanie w dniu ostatniej oceny guza, ostatniego kontaktu lub ostatniej informacji o pozostawaniu przy życiu, zgodnie z analizowanym punktem końcowym.
Testy dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi	Odsetki PET-CR oraz ORR wraz z 95% przedziałami ufności obliczono metodą Cloppera-Pearsona. Porównania między grupami leczenia przeprowadzono z użyciem stratyfikowanego testu Cochran-Mantel-Haenszela, z estymacją OR i 95% przedziałów ufności.
Obsługa brakujących danych	Częściowe daty dotyczące rozpoznania, wcześniejszych linii leczenia, zdarzeń niepożądanych oraz zgonów były imputowane na potrzeby analiz czasu do zdarzenia.
Jakość życia	Dane dotyczące jakości życia analizowano w sposób opisowy; przedstawiono statystyki opisowe dla wartości bezwzględnych oraz zmian względem wartości początkowej według wizyt i grup leczenia.
Oprogramowanie statystyczne	Analizy statystyczne oraz generowanie tabel i wykresów przeprowadzono z użyciem oprogramowania SAS (wersja 9 lub nowsza).

Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

3.10.1.3. Metodyka ITC

[redacted]

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

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

Dokument techniczny NICE dotyczący dostosowania populacji wskazuje, że należy dokładnie rozważyć wybór zmiennych, które mają zostać dopasowane, ponieważ włączenie zbyt wielu zmiennych zmniejszy efektywną wielkość próby, zaburzy precyzję oszacowania,

[redacted]

a nieuwzględnienie istotnych zmiennych może spowodować błędne oszacowania. Dopasowanie populacji wg czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu za pomocą ważenia wyniku skłonności (ang. *propensity score weighting*) powoduje redukcję błędów systematycznych tylko w sytuacji, gdy nie istnieją inne nieobserwowane lub niekontrolowane modyfikatory efektu [Phillippo 2016, Phillippo 2018].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.10.2. Zasady ekstrakcji danych

3.10.2.1. Badanie *inMIND*

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 spośród wskazanych analityków (JG, AM, AF) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Minjuvi®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2. W analizie uwzględniono kluczowe punkty końcowe:
  - przeżycie wolne od progresji choroby;
  - przeżycie całkowite;
  - odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie);
  - czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia;
  - jakość życia;
  - profil bezpieczeństwa.
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.6);
- analizę w podgrupach ekstrahowano wyłącznie dla pierwszorzędowego punktu końcowego;
- nie ekstrahowano danych prezentowanych łącznie dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, a także danych dotyczących wartości stężenia IgG, IgA i IgM w surowicy;
- w celu zachowania przejrzystości w ramach analizy bezpieczeństwa ekstrahowano:
  - dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ogółem, bez względu na częstość występowania poszczególnych kategorii;

- poszczególne TEAE o dowolnym stopniu nasilenia występujące u ≥10% chorych w którejkolwiek z grup oraz poszczególne TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup[17];
- SAE występujące u ≥1% chorych w którejkolwiek z grup;

- w przypadku podania przez autorów nominalnej p-wartości (w związku z brakiem wielokrotnego testowania) oraz wskazania przez autorów różnicy między grupami wraz z 95% CI – istotność statystyczną określano w oparciu o oba parametry. Jeśli przedział ufności nie zawierał 0 oraz nominalna p-wartość wynosiła <0,05, wynik oznaczono jako istotny statystycznie – mimo braku wielokrotnego testowania, przedział ufności potwierdza z dużym prawdopodobieństwem istotność wyniku;
- w przypadku dychotomicznych punktów końcowych skuteczności, dla których autorzy nie określili różnic między terapiami, poglądowo obliczono parametry OR i RD. W sytuacji, gdy dla danego punktu końcowego autorzy nie przeprowadzili analizy statystycznej, nie formułowano wniosków o istotności różnic.

3.10.2.2. Analiza ITC

[redacted]

[17] Przyjęte progi częstości odpowiadają standardowej praktyce raportowania bezpieczeństwa w badaniach klinicznych i pozwalają na identyfikację zdarzeń o największym znaczeniu klinicznym oraz potencjalnym wpływie na decyzje terapeutyczne. Odstąpiono od ekstrakcji TEAE występujących z niższą niż wskazana częstością oraz TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia, gdyż zdarzenia te mają zwykle ograniczone znaczenie kliniczne, rzadziej wpływają na modyfikację leczenia oraz istotnie zwiększałyby objętość i złożoność analizy bez proporcjonalnej wartości informacyjnej. Dane dotyczące TEAE występujących z niższą częstością oraz TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia dostępne są w publikacji *inMIND (Sehn 2026)*

[redacted]

4. Ocena skuteczności

Skuteczność TAFA-R^2 w porównaniu z R^2 została oceniona na podstawie badania *inMIND* względem istotnych klinicznie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie w tym:
  - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);
  - częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR), częściowej (PR), choroby stabilnej (SDi) i progresji choroby (PD);
  - czas trwania odpowiedzi (DoR);
- czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia (TTNT);
- jakość życia.

Analizę przeprowadzono dla daty odcięcia 23.02.2024 r. W przypadku OS mediana okresu obserwacji wynosiła 15,3 miesiąca. Dla pozostałych punktów końcowych mediana okresu obserwacji wynosiła 14,1 miesiąca.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. PFS

W badaniu *inMIND* ocena PFS dokonana przez badacza (IA) dla populacji FL stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Z kolei PFS oceniony przez niezależny komitet ekspertów (ICR) stanowił drugorzędowy punkt końcowy.

Zgodnie z oceną IA mediana PFS wynosiła 22,4 miesiąca w grupie otrzymującej TAFA-R^2 w porównaniu z 13,9 miesiąca w grupie R^2. W ocenie IRC, w grupie TAFA-R^2 mediana PFS nie została osiągnięta, a dla grupy R^2 wyniosła 16,0 miesięcy.

Wyniki badania *inMIND* potwierdzają <u>istotną statystycznie oraz klinicznie przewagę terapii</u> TAFA-R^2 nad R^2 w zakresie PFS [inMIND (Sehn 2026)].

Zaobserwowano znamienną redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 57% według IA (HR=0,43) oraz o 59% według ICR (HR=0,41).

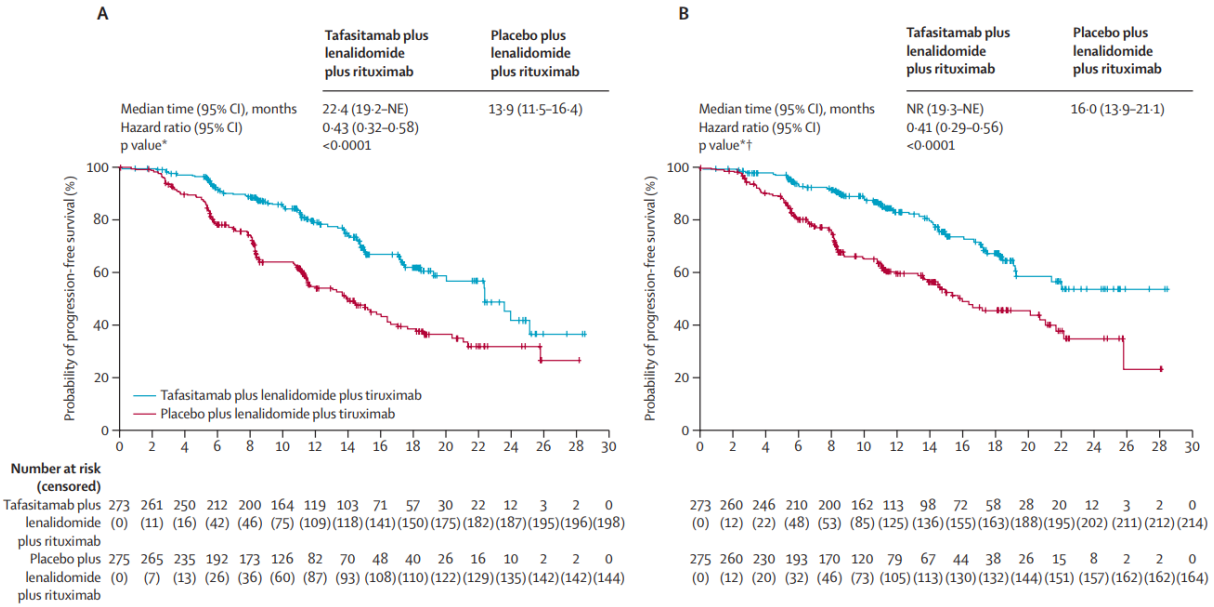
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 9.
Ocena PFS

Badanie	OBS (mediana)	Ocena	TAFA-R²		R²		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
PFS (populacja ITT)								
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	IA	22,4 (19,2; n/o)	273	13,9 (11,5; 16,4)	275	0,43 (0,32; 0,58)	TAK p<0,0001
		IRC	Nie osiągnięto (19,3; n/o)		16,0 (13,9; 21,1)		0,41 (0,29; 0,56)	TAK p<0,0001^

^nominalna p-wartość

Rysunek 5.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – ocena według IA (A) oraz IRC (B)



NR – nie osiągnięto; NE – nie podlega ocenie
*Stratyfikowany test log-rank z ogólnym dwustronnym poziomem istotności 5%
†Nominalna p-wartość
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

Należy również zauważyć, że we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach wykazano spójną korzyść w zakresie PFS na korzyść TAFA-R² w porównaniu z R², w tym niezależnie od oporności na leczenie anty-CD20, liczby wcześniejszych linii terapii oraz regionu geograficznego. Terapia TAFA-R² wiązała się z dłuższą w porównaniu do R² medianą PFS niezależnie od statusu POD24.

Wyniki analizy PFS w podgrupach przedstawiono w załączniku 11.1.1.

4.2. OS

W badaniu *inMIND* ocena OS stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Wyniki dla OS wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między TAFA-R^2 a R^2. Oszacowany HR dla różnicy między grupami wyniósł 0,59. Wyniki te wskazują, że leczenie TAFA-R^2 nie wiąże się z pogorszeniem przeżycia całkowitego w porównaniu z R^2. Ponadto wstępne dane dotyczące OS sugerują korzystny trend w kierunku poprawy przeżycia w grupie TAFA-R^2 względem grupy R^2.

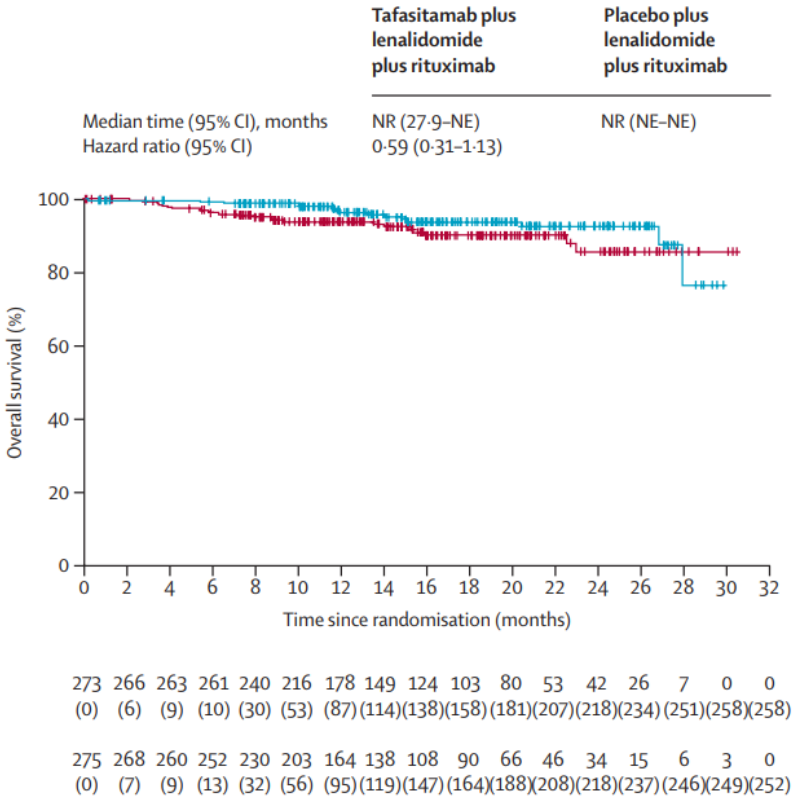
Dane dotyczące OS są nadal niedojrzałe. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, a do dnia odcięcia danych odnotowano niewielki odsetek zgonów (5,5% w grupie TAFA-R^2 oraz 8,4% w grupie R^2). Hierarchiczne wnioskowanie statystyczne dla punktu końcowego OS zostanie przeprowadzone w ramach analizy końcowej po zakończeniu badania, co jest planowane po ukończeniu przez ostatniego chorego co najmniej 5-letniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 10.
Ocena OS

Badanie	OBS (mediana)	TAFA-R^2		R^2		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS (populacja ITT)							
inMIND (Sehn 2026)	15,3 mies.	Nie osiągnięto (27,9; n/o)	273	Nie osiągnięto (n/o; n/o)	275	0,59 (0,31; 1,13)	NIE

Rysunek 6.
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS



NR – nie osiągnięto; NE – nie podlega ocenie
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

4.3. Odpowiedź na leczenie

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi w badaniu PET (PET-CR) w populacji wykazującej wychwyt fluorodeoksyglukozy (FDG-awidna) oceniana przez IA stanowiła w badaniu *inMIND* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Populacja FDG-awidna została zdefiniowana jako chorzy z dodatnim początkowym wynikiem badania PET, u których uzyskano całkowitą odpowiedź metaboliczną w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia, zgodnie z klasyfikacją Lugano.

W populacji FDG-awidnej częstość występowania PET-CR w grupie TAFA-R^2 i R^2 wyniosła odpowiednio 49,4% i 39,8%. Parametr OR wyniósł 1,5 (95% CI: 1,04; 2,13), co oznacza, że szansa uzyskania całkowitej odpowiedzi w badaniu PET w grupie chorych leczonych TAFA-R^2 jest 1,5 razy większa niż w grupie kontrolnej. Co istotne różnica między grupami była istotna statystycznie.

Częściowa odpowiedź metaboliczna w populacji FDG-awidnej występowała u zbliżonego odsetka chorych w grupie TAFA-R^2 i R^2 (odpowiednio 14,7% i 15,4%). Warto natomiast zauważyć, że progresję metaboliczną choroby raportowano ze znacznie niższą częstością u chorych leczonych TAFA-R^2 w porównaniu do R^2 (odpowiednio 7,6% vs 20,1%), z prawdopodobieństwem wystąpienia metabolicznej progresji choroby o 13% niższym w grupie TAFA-R^2 w porównaniu do grupy kontrolnej.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) stanowił w badaniu *inMIND* dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Ocenę najlepszej odpowiedzi, w tym częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR), stabilizacji choroby (SDi) oraz progresji choroby (PD) oceniano w oparciu o kryteria Lugano.

Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w grupie TAFA-R^2 vs R^2 wyniosła:

- dla ORR (CR+PR) odpowiednio 83,5% vs 72,4% – szansa uzyskania ORR była 2-krotnie wyższa w grupie chorych leczonych TAFA-R^2 w porównaniu do grupy kontrolnej;
- dla CR odpowiednio 45,4% vs 34,2%;
- dla PR odpowiednio 38,1% vs 38,2%;
- dla SDi odpowiednio 10,3% vs 16,7%;
- dla PD odpowiednio 2,6% vs 7,3%.

Podsumowując, dodanie tafasytamabu do R^2 wiązało się z wyższym całkowitym odsetkiem odpowiedzi, w tym z wyższym odsetkiem odpowiedzi całkowitych w porównaniu do R^2 stosowanego z PLC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Ocena odpowiedzi na leczenie

Badanie	OBS (mediana)	Punkt końcowy	TAFA-R²		R²		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS^^
			n (%)	N	n (%)	N				
Najlepsza odpowiedź na leczenie (populacja ITT) według IA										
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	**ORR**	228 (83,5)	273	199 (72,4)	275	2,0 (1,30; 3,02)*	0,11 (0,04; 0,18)	10 (6; 25)	TAK p=0,0014^
		CR	124 (45,4)		94 (34,2)		1,60 (1,14; 2,26)	0,11 (0,03; 0,19)	10(6; 34)	Nie testowano
		PR	104 (38,1)		105 (38,2)		1,00 (0,71; 1,41)	-0,0009 (-0,08; 0,08)	n/d	
		SDi	28 (10,3)		46 (16,7)		0,57 (0,34; 0,94)	-0,06 (-0,12; -0,01)	17 (9; 100)	
		PD	7 (2,6)		20 (7,3)		0,34 (0,14; 0,81)	-0,05 (-0,08; -0,01)	20 (13; 100)	
		Niemożliwe do oceny	2 (0,7)		0 (0,0)		7,47 (0,47; 119,75)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	
		Oceny nie wykonano	8 (2,9)		10 (3,6)		0,80 (0,31; 2,06)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	
		Radiograficzna CR* **	141 (51,6)		110 (40,0)		1,60 (1,14; 2,25)	0,12 (0,03; 0,20)	9 (5; 34)	
Odpowiedź na leczenie PET-CR (populacja FDG-awidna) według IA										
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	**PET-CR**	124 (49,4)	251	101 (39,8)	254	1,5 (1,04; 2,13)**	0,10 (0,01; 0,18)	10 (6; 100)	**TAK p=0,029**
		Metaboliczna PR	37 (14,7)		39 (15,4)		0,95 (0,59; 1,55)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	Nie testowano
		Brak odpowiedzi metabolicznej / SDi	19 (7,6)		12 (4,7)		1,65 (0,78; 3,48)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	

Badanie	OBS (mediana)	Punkt końcowy	TAFA-R²		R²		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS^^
			n (%)	N	n (%)	N				
		Metaboliczna PD	19 (7,6)		51 (20,1)		0,33 (0,19; 0,57)	-0,13 (-0,18; -0,07)	8 (6; 15)	
		Badanie PET wykonywane po potwierdzonej PD lub po rozpoczęciu nowej terapii przeciwchłoniakowej	2 (0,8)		2 (0,8)		1,01 (0,14; 7,24)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	
		Oceny nie wykonano	50 (19,9)		49 (19,3)		1,04 (0,67; 1,61)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	

^nominalna p-wartość
^^w badaniu *inMIND* jedynie dla PET-CR przeprowadzono testowanie statystycznie, a istotność określono w oparciu o p-wartość. Dla pozostałych ocenianych parametrów odpowiedzi nie przeprowadzono testowania, wartości OR, RD i NNT obliczono jedynie poglądowo i odstąpiono od wnioskowania o istotności na ich podstawie
*wartość podana przez autorów badania *inMIND*, OR obliczone samodzielnie wyniosło: 1,94 (1,28; 2,93)
**wartość podana przez autorów badania *inMIND*, OR obliczone samodzielnie wyniosło: 1,48 (1,04; 2,10)
***całkowita odpowiedź radiologiczna obejmowała chorych z dodatnim wynikiem wyjściowym zajęcia szpiku kostnego w ocenie morfologicznej, u których nie potwierdzono morfologicznej całkowitej odpowiedzi po uzyskaniu radiologicznej całkowitej odpowiedzi (badanie szpiku nie zostało wykonane lub nie było możliwe do oceny)

4.4. DoR

Czas trwania odpowiedzi (DoR), zdefiniowany jako czas od uzyskania pierwszej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do momentu pierwszego udokumentowanego wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny, stanowił w badaniu *inMIND* dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 21,2 miesiąca w grupie TAFA-R^2 oraz 13,6 miesiąca w grupie R^2. Leczenie TAFA-R^2 wiązało się z istotnie niższym ryzykiem utraty odpowiedzi w porównaniu z R^2. Wartość HR wyniosła 0,47, co odpowiada redukcji ryzyka o 53%.

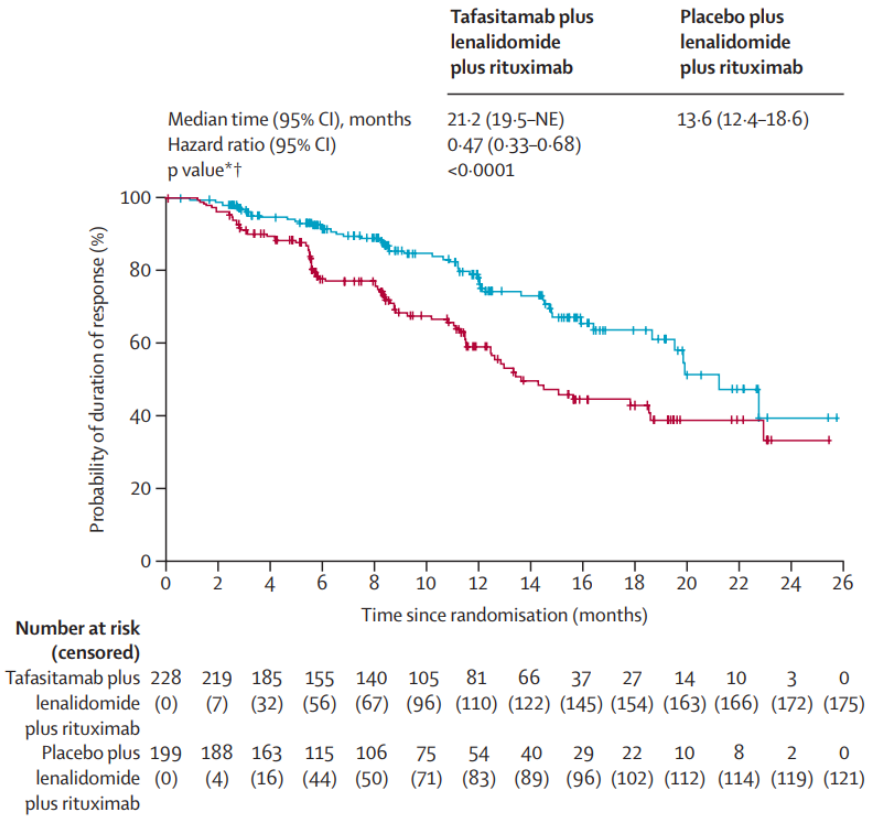
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 12.
Ocena DoR

Badanie	OBS (mediana)	TAFA-R^2		R^2		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
DoR							
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	21,2 (19,5; n/o)	228	13,6 (12,4; 18,6)	199	0,47 (0,33; 0,68)	TAK p<0,0001^

^nominalna p-wartość

Rysunek 7.
Krzywa Kaplana-Meiera dla DoR



NE – nie podlega ocenie
*Stratyfikowany test log-rank z ogólnym dwustronnym poziomem istotności 5%
†Nominalna p-wartość
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

4.5. TTNT

Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia (TTNT) był dłuższy w grupie TAFA-R^2 w porównaniu z R^2. U chorych leczonych interwencją badaną mediana TTNT nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 28,8 miesiąca. Wyniki badania wskazują, że w grupie leczonej TAFA-R^2 ryzyko rozpoczęcia kolejnej terapii było o 55% niższe (HR=0,45) w porównaniu z grupą stosującą R^2.

W momencie odcięcia danych 226 (82,8%) z 273 chorych leczonych TAFA-R^2 oraz 186 (67,6%) z 275 chorych otrzymujących R^2 pozostawało przy życiu i nie rozpoczęło nowego leczenia przeciwnowotworowego.

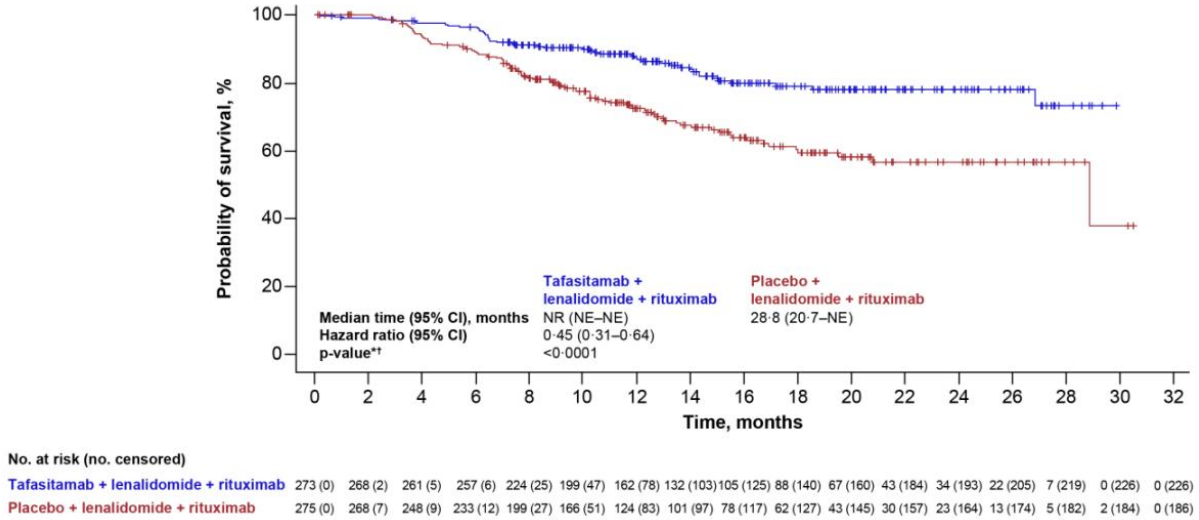
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 13.
Ocena TTNT

Badanie	OBS (mediana)	TAFA-R²		R²		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
TTNT							
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Nie osiągnięto (n/o; n/o)	273	28,8 (20,7; n/o)	275	0,45 (0,31; 0,64)	TAK p<0,0001^

^nominalna p-wartość

Rysunek 8.
Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT



NR – nie osiągnięto; NE – nie podlega ocenie
*Stratyfikowany test log-rank z ogólnym dwustronnym poziomem istotności 5%
†Nominalna p-wartość
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

4.6. Jakość życia

Jakość życia w badaniu *inMIND* oceniano z wykorzystaniem standaryzowanych narzędzi obejmujących kwestionariusz EQ-5D-5L, kwestionariusz jakości życia EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariusz FACT-Lym.

Jakość życia, oceniana za pomocą skali EQ-5D-5L, skali EORTC QLQ-C30 oraz pięciu podskal i trzech wyników złożonych kwestionariusza FACT-Lym, była podobna w obu grupach leczenia [inMIND (Sehn 2026), inMIND (ab Strati 2025)].

Wyniki dotyczące jakości życia pozostawały stabilne i były podobne w czasie pomiędzy grupą otrzymującą TAFA-R² a grupą R² we wszystkich trzech kwestionariuszach (EORTC QLQ-C30,

FACT-Lym oraz EQ-5D-5L), co sugeruje ograniczony wpływ leczenia na jakość życia – leczenie nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia. Ponadto, ponieważ nie obserwowano utrzymujących się zmian przekraczających progi minimalnej istotnej różnicy (MID), skala zaobserwowanych zmian prawdopodobnie nie miała znaczenia klinicznego [inMIND (ab Strati 2025)].

Wyniki te wskazują, że obserwowana w badaniu *inMIND* 57-procentowa redukcja ryzyka progresji, nawrotu choroby lub zgonu, oceniana na podstawie przeżycia wolnego od progresji (PFS), w ramieniu TAFA-R^2 została osiągnięta bez pogorszenia jakości życia raportowanej przez chorych [inMIND (ab Strati 2025)].

Średnie zmiany względem wartości wyjściowej w wynikach dla poszczególnych skal zaprezentowano w załączniku 11.1.2.

5. Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa TAFA-R^2 w porównaniu z R^2 w populacji dorosłych chorych na R/R FL przeprowadzono na podstawie wyników uzyskanych z randomizowanego badania *inMIND.*

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

5.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Wyniki badania *inMIND* ogółem wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa TAFA-R^2 oraz R^2. Dla głównych kategorii raportowanych zdarzeń w grupie TAFA-R^2 w porównaniu z R^2 częstość występowania:

- **zgonów** była podobna w obu grupach (5,5% vs 8,5%), różnica nie była istotna statystycznie;
- **TEAE ogółem** była podobna w obu grupach (99,3% vs 99,3%), różnica nie była istotna statystycznie;
- **TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia** była podobna w obu grupach (97,8% vs 96,7%), różnica nie była istotna statystycznie;
- **TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia** była podobna w obu grupach (71,2% vs 69,5%), różnica nie była istotna statystycznie;
- **TEAE prowadzących do zgonu** była podobna w obu grupach (2,2% vs 2,2%), różnica nie była istotna statystycznie;
- **SAE** była podobna w obu grupach (33,1% vs 31,6%), różnica nie była istotna statystycznie;
- **zgonów z powodu progresji choroby** była niższa dla interwencji (1,8% vs 6,3%), progresja choroby występowała z istotnie statystycznie niższą częstością w grupie TAFA-R^2 w porównaniu z R^2.

Dodatkowo analiza bezpieczeństwa wykazała, że częstość występowania:

- TEAE związanych z TAFA/PLC ogółem była wyższa dla interwencji badanej (73,7% vs 65,8%), TEAE związane z lekiem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej TAFA w porównaniu z grupą otrzymującą PLC;
- TEAE związanych z RTX lub LEN ogółem była podobna w przypadku każdego z porównań;
- TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia związanych z którymkolwiek z leków (TAFA/PLC, RTX lub LEN) była podobna w przypadku każdego z porównań;
- TEAE prowadzących do zgonu związanych z którymkolwiek z leków (TAFA/PLC, RTX lub LEN) była podobna w przypadku każdego z porównań;
- TEAE prowadzących do przerwania stosowania któregokolwiek leku (TAFA/PLC, RTX lub LEN) była podobna w przypadku każdego z porównań;
- TEAE prowadzące do opóźnienia lub wstrzymania podania dawki któregokolwiek leku (TAFA/PLC, RTX lub LEN) była podobna w przypadku każdego z porównań.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – badanie inMIND

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	TAFA-R²		R²		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*				
Profil bezpieczeństwa ogółem										
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	TEAE ogółem	272 (99,3)	274	270 (99,3)	272	1,01 (0,14; 7,20)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		SAE	99 (36,1)		86 (31,6)		1,22 (0,86; 1,75)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
		TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia	268 (97,8)		263 (96,7)		1,53 (0,54;4,35)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia	195 (71,2)		189 (69,5)		1,08 (0,75; 1,57)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do zgonu	6 (2,2)^		6 (2,2)^^		0,99 (0,31; 3,12)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zgony	15 (5,5)		23 (8,5)		0,63 (0,32; 1,23)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
inMIND (ab Sehn 2024)		Zgony zgłoszone po 90-dniowym okresie obserwacji	4 (1,5)**		0 (0,0)		7,42 (1,04; 52,94)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
		Zgon z powodu progresji choroby	5 (1,8)		17 (6,3)		0,28 (0,10; 0,77)	-0,04 (-0,08; -0,01)	NNT=25 (13; 100)	TAK
inMIND (Sehn 2026)		TEAE związane z TAFA/PLC ogółem	202 (73,7)		179 (65,8)		1,46 (1,01; 2,11)	0,08 (0,002; 0,16)	NNH=12 (6; 500)	TAK
		Ciężkie TEAE związane z TAFA/PLC	29 (10,6)		32 (11,8)		0,89 (0,52; 1,51)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		TEAE związane z TAFA/PLC o 3.-4. stopniu nasilenia	112 (40,9)		100 (36,8)		1,19 (0,84; 1,68)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
		TEAE związane z TAFA/PLC prowadzące do zgonu	0 (0,0)		2 (0,7)		0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	TAFA-R²		R²		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*				
		TEAE prowadzące do przerwania TAFA/PLC	30 (10,9)		18 (6,6)		1,73 (0,94; 3,19)	0,04 (-0,004; 0,09)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do opóźnienia lub wstrzymania podania dawki TAFA/PLC	203 (74,1)		190 (69,9)		1,23 (0,85; 1,79)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
		TEAE związane z RTX ogółem	173 (63,1)		162 (59,6)		1,16 0,82; 1,64)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
		Ciężkie TEAE związane z RTX	17 (6,2)		24 (8,8)		0,68 (0,36; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		TEAE związane z RTX o 3.-4. stopniu nasilenia	72 (26,3)		69 (25,4)		1,05 (0,71; 1,54)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
		TEAE związane z RTX prowadzące do zgonu	0 (0,0)		1 (0,4)		0,13 (0,003; 6,77)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do przerwania RTX	8 (2,9)		8 (2,9)		0,99 (0,37; 2,68)	-0,0002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do opóźnienia lub wstrzymania podania dawki RTX	124 (45,3)		125 (46,0)		0,97 (0,69; 1,36)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
		TEAE związane z LEN ogółem	245 (89,4)		237 (87,1)		1,25 (0,74; 2,11)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Ciężkie TEAE związane z LEN	35 (12,8)		38 (14,0)		0,90 (0,55; 1,48)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
		TEAE związane z LEN o 3.-4. stopniu nasilenia	154 (56,2)		136 (50,0)		1,28 (0,92; 1,80)	0,06 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
		TEAE związane z LEN prowadzące do zgonu	0 (0,0)		2 (0,7)		0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do przerwania LEN	39 (14,2)		31 (11,4)		1,29 (0,78; 2,14)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do opóźnienia lub wstrzymania podania dawki LEN	210 (76,6)		197 (72,4)		1,25 (0,85; 1,84)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE

*jeden chory zrandomizowany do grupy R^2 został uwzględniony w populacji bezpieczeństwa TAFA-R^2, ponieważ omyłkowo otrzymał tafasytamab, z kolei trzech chorych zrandomizowanych do grupy R^2 nie zostało uwzględnionych w populacji bezpieczeństwa, ponieważ: jeden omyłkowo otrzymał tafasytamab (n=1), jeden nie otrzymał żadnego leczenia w badaniu z powodu potwierdzonej nadwrażliwości na RTX (n=1), a jeden chory wycofał się z badania (n=1)
**obejmuje zgony z powodu: niewydolności serca, zakażenia płuc, zapalenia płuc oraz niewydolności oddechowej
^obejmuje zgony z powodu: COVID-19 (2 przypadki), posocznicy, gruczolakoraka żołądka, rakowiaka jelita grubego oraz zgonu z niewyjaśnionej przyczyny, niezwiązanego z żadnym TEAE lub innym zdarzeniem
^^obejmuje zgony z powodu: zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19 (2 przypadki), posocznicy, aspergilozy oskrzelowo-płucnej, niewydolności serca oraz zapalenia płuc

5.2. TEAE

Do najczęściej raportowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia, tj. zgłoszonych u ≥20% chorych w którejkolwiek z grup, należały zdarzenia z kategorii:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie COVID-19);
- zaburzenia żołądka i jelit (biegunka oraz zaparcia);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zmęczenie).

Częstość występowania TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia była podobna między grupami. Najczęściej raportowanym TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia w obu grupach była neutropenia, którą zgłoszono u 39,8% chorych leczonych TAFA-R^2 oraz 37,5% chorych leczonych R^2. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W większości przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. W grupie R^2 istotnie statystycznie częściej w porównaniu do interwencji badanej raportowano obrzęk obwodowy o dowolnym stopniu nasilenia. Z kolei w ramieniu TAFA-R^2 istotnie statystycznie częściej w porównaniu z komparatorem raportowano zdarzenia związane z COVID-19 (zakażenie COVID-19 o dowolnym oraz 3.-4. stopniu nasilenia, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 o 3.-4. stopniu nasilenia) oraz biegunkę, świąd i ból pleców o dowolnym stopniu nasilenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
TEAE – badanie *inMIND*^

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia[18]	TAFA-R²		R²		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	COVID-19	Dowolny	86 (31,4)	274	64 (23,5)	272	1,49 (1,02; 2,17)	0,08 (0,004; 0,15)	NNH=12 (6; 250)	TAK
			3. lub 4.	16 (5,8)		6 (2,2)		2,75 (1,06; 7,14)	0,04 (0,004; 0,07)	NNH=25 (14; 250)	TAK
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	25 (9,1)		29 (10,7)		0,84 (0,48; 1,48)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19	3. lub 4.	13 (4,7)		3 (1,1)		4,47 (1,26; 15,85)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK
		Zapalenie płuc	Dowolny	32 (11,7)		24 (8,8)		1,37 (0,78; 2,39)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
			3. lub 4.	23 (8,4)		14 (5,1)		1,69 (0,85; 3,36)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Neutropenia	Dowolny	133 (48,5)	274	123 (45,2)	272	1,14 (0,82; 1,60)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
			3. lub 4.	109 (39,8)		102 (37,5)		1,10 (0,78; 1,55)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE

[18] W niniejszym zestawieniu przedstawiono zarówno wszystkie zgłoszone TEAE (o dowolnym stopnia nasilenia), jak i TEAE stopnia 3.-4., uznawane za klinicznie istotne. Z uwagi na fakt, że zdarzenia stopnia 1.-2. są już w pełni ujęte w kategorii TEAE o dowolnym stopniu nasilenia, ich odrębna prezentacja nie wnosi dodatkowej wartości analitycznej ani nie wpływa na interpretację profilu bezpieczeństwa. W celu zachowania przejrzystości raportu oraz uniknięcia niepotrzebnego powielania informacji odstąpiono od oddzielnego raportowania TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia. Szczegółowe dane są natomiast dostępne w publikacji *inMIND (Sehn 2026)*

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia[18]	TAFA-R[2]		R[2]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*				
		Trombocytopenia	Dowolny	37 (13,5)		42 (15,4)		0,85 (0,53; 1,38)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
			3. lub 4.	17 (6,2)		20 (7,4)		0,83 (0,43; 1,63)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		Niedokrwistość	Dowolny	39 (14,2)		36 (13,2)		1,09 (0,67; 1,77)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
			3. lub 4.	12 (4,4)		16 (5,9)		0,73 (0,34; 1,58)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Kaszel	Dowolny	52 (19,0)	274	47 (17,3)	272	1,12 (0,73; 1,73)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Biegunka	Dowolny	103 (37,6)	274	77 (28,3)	272	1,53 (1,06; 2,19)	0,09 (0,01; 0,17)	NNH=11 (5; 100)	TAK
		Ból brzucha	Dowolny	20 (7,3)		29 (10,7)		0,66 (0,36; 1,20)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
		Zaparcie	Dowolny	80 (29,2)		67 (24,6)		1,26 (0,86; 1,84)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
		Nudności	Dowolny	49 (17,9)		38 (14,0)		1,34 (0,85; 2,13)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Wysypka	Dowolny	60 (21,9)	274	58 (21,3)	272	1,03 (0,69; 1,56)	0,01 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
		Świąd	Dowolny	44 (16,1)		28 (10,3)		1,67 (1,00; 2,77)	0,06 (0,001; 0,11)	NNH=16 (9; 1000)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia[18]	TAFA-R[2]		R[2]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Ból pleców	Dowolny	31 (11,3)	274	15 (5,5)	272	2,19 (1,15; 4,15)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
		Obrzęk obwodowy	Dowolny	20 (7,3)		35 (12,9)		0,53 (0,30; 0,95)	-0,06 (-0,11; -0,01)	NNT=17 (10; 100)	TAK
		Skurcze mięśni	Dowolny	49 (17,9)		49 (18,0)		0,99 (0,64; 1,53)	0,001 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Ostre uszkodzenie nerek	3. lub 4.	8 (2,9)	274	6 (2,2)	272	1,33 (0,46; 3,90)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Gorączka	Dowolny	52 (19,0)	274	44 (16,2)	272	1,21 (0,78; 1,89)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
			3. lub 4.	4 (1,5)		6 (2,2)		0,66 (0,18; 2,35)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Gorączka neutropeniczna	3. lub 4.	12 (4,4)		6 (2,2)		2,03 (0,75; 5,49)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Osłabienie	Dowolny	36 (13,1)		28 (10,3)		1,32 (0,78; 2,23)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Zmęczenie	Dowolny	58 (21,2)		43 (15,8)		1,43 (0,92; 2,21)	0,05 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
		Reakcja związana z miejscem wstrzyknięcia	Dowolny	43 (15,7)		41 (15,1)		1,05 (0,66; 1,67)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Hipokaliemia	Dowolny	22 (8,0)	274	32 (11,8)	272	0,65 (0,37; 1,16)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia[18]	TAFA-R²		R²		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*				
		Obniżona liczba neutrofili	3. lub 4.	16 (5,8)		18 (6,6)		0,88 (0,44; 1,75)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE

^w tabeli zaprezentowano najczęstsze TEAE ogółem występujące u ≥10% chorych w którejkolwiek z grup oraz TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup. Dodatkowe dane dotyczące TEAE występujących z niższą częstością oraz TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia dostępne są w publikacji *inMIND* (Sehn 2026)

*jeden chory zrandomizowany do grupy R² został uwzględniony w populacji bezpieczeństwa TAFA-R², ponieważ omyłkowo otrzymał tafasytamab, z kolei trzech chorych zrandomizowanych do grupy R² nie zostało uwzględnionych w populacji bezpieczeństwa, ponieważ: jeden omyłkowo otrzymał tafasytamab (n=1), jeden nie otrzymał żadnego leczenia w badaniu z powodu potwierdzonej nadwrażliwości na RTX (n=1), a jeden chory wycofał się z badania (n=1)

5.3. SAE

Do najczęściej raportowanych SAE należały zaburzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Najczęstsze SAE, tj. zgłoszone u ≥1% chorych w którejkolwiek z grup, obejmowały zapalenie płuc, zakażenie COVID-19 oraz zapalenie płuc wywołane przez COVID-19.

W większości przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. W grupie R^2 istotnie statystycznie częściej w porównaniu do interwencji badanej raportowano ból brzucha. Z kolei w ramieniu TAFA-R^2 istotnie statystycznie częściej w porównaniu z komparatorem raportowano zdarzenia związane z COVID-19.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
SAE – badanie *inMIND*^

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	TAFA-R²		R²		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	COVID-19	19 (6,9)	274	7 (2,6)	272	2,82 (1,17; 6,82)	0,04 (0,01; 0,08)	NNH=25 (12; 100)	TAK
		Posocznica	3 (1,1)		3 (1,1)		0,99 (0,20; 4,96)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19	14 (5,1)		5 (1,8)		2,88 (1,02; 8,10)	0,03 (0,002; 0,06)	NNH=33 (16; 500)	TAK
		Zapalenie płuc	21 (7,7)		13 (4,8)		1,65 (0,81; 3,37)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Neutropenia	2 (0,7)	274	3 (1,1)	272	0,66 (0,11; 3,98)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Biegunka	0 (0,0)	274	3 (1,1)	272	0,13 (0,01; 1,29)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE
		Ból brzucha	0 (0,0)		5 (1,8)		0,13 (0,02; 0,77)	-0,02 (-0,04; -0,001)	NNT=50 (25; 1000)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Ostre uszkodzenie nerek	8 (2,9)	274	4 (1,5)	272	2,02 (0,60; 6,77)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
inMIND (Sehn 2026)	14,1 mies.	Gorączka	4 (1,5)	274	7 (2,6)	272	0,56 (0,16; 1,94)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Gorączka neutropeniczna	7 (2,6)		6 (2,2)		1,16 (0,39; 3,50)	0,004 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

^w tabeli zaprezentowano SAE ogółem występujące u ≥1% chorych w którejkolwiek z grup
*jeden chory zrandomizowany do grupy R² został uwzględniony w populacji bezpieczeństwa TAFA-R², ponieważ omyłkowo otrzymał tafasytamab, z kolei trzech chorych zrandomizowanych do grupy R² nie zostało uwzględnionych w populacji bezpieczeństwa, ponieważ: jeden omyłkowo otrzymał tafasytamab (n=1), jeden nie otrzymał żadnego leczenia w badaniu z powodu potwierdzonej nadwrażliwości na RTX (n=1), a jeden chory wycofał się z badania (n=1)

6. Wyniki porównania pośredniego

6.1. Porównanie skuteczności TAFA-R[2] z komparatorami

6.1.1. Analiza główna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 17.

[redacted]

[redacted]

6.1.2. Analiza uzupełniająca

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 18.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 19.

[redacted]

Tabela 20.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 21.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.2. Porównanie bezpieczeństwa TAFA-R^2 z komparatorami

Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia związaną ze stanem zdrowia został uwzględniony w Analizie ekonomicznej (*AE Minjuvi®*) poprzez wykorzystanie częstości występowania TEAE, raportowanych w badaniu *inMIND* dla obu ramion oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla komparatorów z odpowiednich badań klinicznych.

Należy zauważyć, że rekrutacja uczestników do tego badania rozpoczęła się w 2021 roku, w czasie pandemii COVID-19, gdy szeroko rozpowszechnione były wysoce zakaźne warianty SARS-CoV-2, a szczepionki i metody leczenia były dostępne, choć w różnym zakresie w poszczególnych krajach uczestniczących w badaniu. Jak podkreśla EMA, bezpieczeństwo i tolerancja terapii były porównywalne po dodaniu TAFA do R^2, przy czym obserwowano zwiększoną częstość ciężkich neutropenii oraz ciężkich zakażeń, takich jak COVID-19 i zapalenie płuc, co najprawdopodobniej odzwierciedla dodatkowy efekt immunosupresyjny związany ze stosowaniem TAFA [EPAR 2025].

W populacji leczonej w ≥2. linii leczenia najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥3. była neutropenia, z porównywalną częstością w grupach TAFA-R^2 i R^2 [redacted] Terapia TAFA-R^2 charakteryzowała się podobnym profilem bezpieczeństwa do R^2, w tym zbliżoną częstością ciężkich zdarzeń hematologicznych i zakażeń. [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3. – terapie ≥2 linii

Zdarzenia niepożądane o ≥3. stopniu nasilenia*	TAFA-R^2 N=274	R^2 N=272	[redacted]
	n (%)		
Alergia	b/d	b/d	[redacted]
Ostre uszkodzenie nerek	8 (2,9)	6 (2,2)	
Niedokrwistość	12 (4,4)	16 (5,9)	
Zakażenie COVID-19	16 (5,8)	6 (2,2)	

Zdarzenia niepożądane o ≥3. stopniu nasilenia*	TAFA-R² N=274	R² N=272	[redacted]
	n (%)		
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	13 (4,7)	3 (1,1)	[redacted]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,4)	0 (0,0)	
Gorączka neutropeniczna	12 (4,4)	6 (2,2)	
Reakcja związana z infuzją	0 (0,0)	0 (0,0)	
Leukopenia	0 (0,0)	0 (0,0)	
Neutropenia	109 (39,8)	102 (37,5)	
Zmniejszona liczba neutrofili	16 (5,8)	18 (6,6)	
Zapalenie płuc	23 (8,4)	14 (5,1)	
Gorączka	4 (1,5)	6 (2,2)	
Posocznica	0 (0,0)	0 (0,0)	
Trombocytopenia	17 (6,2)	20 (7,4)	
Zakażenia dróg moczowych	0 (0,0)	0 (0,0)	
Wymioty	0 (0,0)	0 (0,0)	

*przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zgłoszono u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup
^zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4.
Źródło: *AE Minjuvi®*

W populacji leczonej w ≥3. linii leczenia najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥3. była neutropenia, z najwyższą częstością w grupach TAFA-R² i R². Profil bezpieczeństwa TAFA-R² był zbliżony do R², zarówno pod względem częstości ciężkich zdarzeń hematologicznych, jak i zakażeń, w tym zapalenia płuc. [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3. – terapie ≥3 linii

Zdarzenia niepożądane o ≥3. stopniu nasilenia	TAFA-R² N=127	R² N=119	[redacted]
	n (%)		
Ostre uszkodzenie nerek	3 (2,4)	4 (3,4)	[redacted]
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	0 (0,0)	0 (0,0)	
Niedokrwistość	7 (5,5)	10 (8,4)	

Zdarzenia niepożądane o ≥3. stopniu nasilenia	TAFA-R² N=127	R² N=119	[redacted]
	n (%)		
Zakażenie COVID-19	11 (8,7)	4 (3,4)	[redacted]
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	5 (3,9)	4 (3,4)	[redacted]
Biegunka	1 (0,8)	3 (2,5)	[redacted]
Zmęczenie	3 (2,4)	0 (0,0)	[redacted]
Gorączka neutropeniczna	9 (7,1)	2 (1,7)	[redacted]
Nadciśnienie	0 (0,0)	3 (2,5)	[redacted]
Hipogammaglobulinemia	3 (2,4)	1 (0,8)	[redacted]
Hipokaliemia	3 (2,4)	2 (1,7)	[redacted]
Hipofosfatemia	0 (0,0)	0 (0,0)	[redacted]
Limfopenia	0 (0,0)	0 (0,0)	[redacted]
Neutropenia	52 (40,9)	57 (47,9)	[redacted]
Zmniejszona liczba neutrofili	7 (5,5)	7 (5,9)	[redacted]
Wysięk opłucnowy	0 (0,0)	3 (2,5)	[redacted]
Zapalenie płuc	12 (9,5)	11 (9,2)	[redacted]
Gorączka	2 (1,6)	3 (2,5)	[redacted]
Niewydolność nerek	3 (2,4)	1 (0,8)	[redacted]
Omdlenie	3 (2,4)	1 (0,8)	[redacted]
Trombocytopenia	12 (9,5)	14 (9,2)	[redacted]
Zakażenia dróg moczowych	0 (0,0)	0 (0,0)	[redacted]

*przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zgłoszono u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup
Źródło: *AE Minjuvi®*

[redacted]

7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- danych opublikowanych przez EMA: dokumenty *EPAR 2025* i *ChPL Minjuvi®*;
- danych opublikowanych przez FDA: dokument *FDA 2025* i dane z rejestru AEMS (*AEMS 2026*);
- dane ze strony internetowej ADRReports (*ADRReports 2026*);
- dane ze strony internetowej WHO UMC (*WHO UMC 2026*).

7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

7.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Reakcje związane z infuzją

Mogą występować reakcje związane z infuzją, przy czym ich występowanie zgłaszano częściej podczas pierwszej infuzji. Chorych należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Należy zalecić chorym, aby w przypadku wystąpienia w czasie 24 godzin po podaniu infuzji objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, wysypki albo problemów z oddychaniem, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia. Przed rozpoczęciem podawania infuzji tafasytamabu należy zastosować u chorych premedykację. W zależności od stopnia nasilenia reakcji związanej z infuzją należy przerwać albo zakończyć podawanie infuzji tafasytamabu i zastosować odpowiednie leczenie.

Supresja szpiku kostnego

Leczenie TAFA może wywołać poważną lub ciężką supresję szpiku kostnego, w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi. W zależności od

stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie infuzji tafasytamabu. Informacje dotyczące modyfikacji dawki znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.

Neutropenia

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

Małopłytkowość

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

Zakażenia

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

Należy zalecić chorym, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML) zgłaszano podczas leczenia skojarzonego z TAFA. Chorych należy monitorować w zakresie nowych neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych lub ich nasilenia, które mogą wskazywać na PML. Objawy PML są nieswoiste i mogą się różnić w zależności od zajętego obszaru mózgu. Należą

do nich zmieniony stan psychiczny, utrata pamięci, upośledzenie mowy, deficyty ruchowe (niedowład połowiczy lub monopareza), ataksja kończyn, ataksja chodu i objawy dotyczące wzroku, takie jak niedowidzenie połowicze i podwójne widzenie. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać dalsze podawanie tafasytamabu. Należy rozważyć skierowanie chorego do neurologa. Odpowiednie środki diagnostyczne mogą obejmować badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności DNA wirusa JC i powtórne oceny neurologiczne. Jeśli PML zostanie potwierdzona, należy trwale odstawić TAFA.

Zespół rozpadu guza

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

Chorzy z chorobą CD19-ujemną lub CD20-ujemną

Brak dostępnych danych dotyczących chorych z FL CD19-ujemnym lub FL CD20-ujemnym leczonych TAFA-R^2, i jest możliwe, że chorzy z FL CD19-ujemnym lub CD20-ujemnym mogą odnieść mniejsze korzyści w porównaniu z chorymi z FL CD19-dodatnim i CD20-dodatnim. Należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z leczeniem TAFA-R^2 chorych z FL CD19-ujemnym lub CD20-ujemnym.

Szczepienia

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

Substancja pomocnicza

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

Ten produkt leczniczy zawiera 5,0 mg polisorbatu 20 w 5 fiolkach. Polisorbat 20 może powodować reakcje alergiczne.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

U kobiet nie należy rozpoczynać leczenia TAFA w skojarzeniu z lenalidomidem, o ile nie wykluczono ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w czasie leczenia TAFA i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu. Nie prowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu tafasytamabu na reprodukcję i rozwój. Brak danych dotyczących stosowania TAFA u kobiet w okresie ciąży. Wiadomo jednak, że IgG przenikają przez łożysko, a na podstawie właściwości farmakologicznych TAFA uważa się, że może on spowodować zmniejszenie liczby limfocytów B u płodu. W przypadku narażenia w okresie ciąży należy monitorować noworodki pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i należy odroczyć szczepienia przy użyciu szczepionek zawierających żywe wirusy do momentu, w którym liczba limfocytów B u niemowlęcia powróci do wartości prawidłowej. Nie zaleca się stosowania TAFA w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Lenalidomid może powodować uszkodzenie zarodka i płodu, i jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i przez kobiety w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są wszystkie warunki określone w programie zapobiegania ciąży podczas stosowania lenalidomidu.

Nie wiadomo, czy TAFA przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo jednak, że matczyne IgG przenikają do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących stosowania TAFA u kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Kobietom należy zalecić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia TAFA i przez co najmniej trzy miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tafasytamabu.

Nie przeprowadzono żadnych ukierunkowanych badań oceniających potencjalny wpływ tafasytamabu na płodność. W prowadzonych na zwierzętach badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w odniesieniu do męskich i żeńskich narządów rozrodczych.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Minjuvi® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U chorych przyjmujących TAFA zgłaszano jednak zmęczenie i należy wziąć to pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów czy obsługiwania maszyn.

7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych określone w ramach badań klinicznych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, przy czym przyczyna pewnego odsetka zdarzeń w przypadku danego działania niepożądanego może być inna niż produkt leczniczy, na przykład choroba, inne leki albo przyczyny niezwiązane.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często (≥1/10); często (od ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (od ≥1/1 000 do <1/100); rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działanie niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością

Działania niepożądane u chorych z R/R FL, którzy otrzymywali TAFA-R[2] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na R/R FL leczonych TAFA-R[2]

Klasyfikacja układów / narządów	TAFA-R[2]		
	Działania niepożądane	Dowolnego stopnia	Stopnia 3-4 [a]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe [b]	Bardzo często	Bardzo często
	Zakażenia bakteryjne [c]	Bardzo często	Często
	Zapalenie płuc	Bardzo często	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często	–
	Posocznica	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia [d]	Bardzo często	Bardzo często
	Małopłytkowość [e]	Bardzo często	Często
	Niedokrwistość [f]	Bardzo często	Często

Klasyfikacja układów / narządów	TAFA-R[2]		
	Działania niepożądane	Dowolnego stopnia	Stopnia 3-4 [a]
	Gorączka neutropeniczna	Często	Często
	Leukopenia	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
	Zaparcia	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból brzucha [g]	Bardzo często	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka [h]	Bardzo często	Często
	Świąd	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia [i]	Bardzo często	Często
	Gorączka	Bardzo często	Często
	Dreszcze	Często	–
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	ALAT podwyższony	Często	Niezbyt często
	AspAT podwyższony	Często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Bardzo często	Niezbyt często

[a] Nasilenie działań niepożądanych leku oceniano na podstawie CTCAE, definiując stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu i 5 = zgon.
[b] W tym zakażenie wirusowe, COVID-19, zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, zakażenie koronawirusem, dodatni wynik testu na obecność koronawirusa, cytomegalowirusowe zapalenie naczyniówki i siatkówki, reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka narządów płciowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B, oczna postać półpaśca, opryszczka pospolita, reaktywacja opryszczki pospolitej, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, reaktywacja półpaśca, grypa, wirusowe zapalenie krtani, opryszczka nosa, zakażenie norowirusem, opryszczka jamy ustnej, zakażenie wirusem paragrypy, wirusowe zapalenie płuc, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, zakażenie syncytialnym wirusem oddechowym, dodatni wynik testu na obecność syncytialnego wirusa oddechowego, zakażenie rinowirusem, brodawczak skóry, zapalenie płuc wywołane przez ospę wietrzną, zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.
[c] W tym zakażenie bakteryjne, zakażenie jamy brzusznej, ropień, zapalenie wyrostka robaczkowego, bezobjawowa bakteriuria, atypowe zapalenie płuc, bakteriemia, posocznica bakteryjna, ropień piersi, aspergiloza oskrzelowo płucna, zapalenie żołądka i jelit wywołane przez Campylobacter, zakażenie bakterią Campylobacter, ropień, zakażenie miejsca wprowadzenia cewnika, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, przewlekłe zapalenie zatok, zapalenie okrężnicy wywołane przez Clostridium difficile, zakażenie Clostridium difficile, zakażenie Corynebacterium, zakażenie związane z urządzeniem, zapalenie uchyłków, zakażenie ucha, zakażenie płatka ucha, ropniak, bakteriemia wywołana przez Enterobacter, róża, łupież rumieniowaty, zakażenie Escherichia, posocznica wywołana przez Escherichia, zakażenie oka, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, bakteriemia wywołana przez Hemophilus, zakażenie Hemophilus, zapalenie żołądka wywołane przez Helicobacter, zakażenie Helicobacter, zakażona torbiel, zakażona torbiel skórna, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie Moraxella, zakażenie Mycobacterium chelonae, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, zapalenie błony bębenkowej, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie ucha środkowego, zakażenie krocza, zapalenie przyzębia, bakteryjne zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc wywołane przez Moraxella, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zakażenie rany pooperacyjnej, zapalenie odbytnicy, zapalenie gruczołu krokowego, posocznica wywołana przez Pseudomonas, zakażenie skóry wywołane przez Pseudomonas, zakażenie Pseudomonas, posocznica płucna, zapalenie miazgi zęba, odmiedniczkowe zapalenie nerek, salmonelloza, wstrząs septyczny, zapalenie zatok, zakażenie skóry, zakażenie tkanek miękkich, bakteriemia gronkowcowa, zakażenie gronkowcowe, ropień zęba, zakażenie zęba, zakażenie dróg moczowych, urosepsa, zakażenie pochwy i zakażenie rany.
[d] Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofili.
[e] Obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.
[f] Obejmuje niedokrwistość i zmniejszenie hematokrytu.
[g] Obejmuje ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból żołądka i jelit.
[h] Obejmuje wysypkę, wysypkę rumieniowatą, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową i pokrzywkę.
[i] Obejmuje astenię, złe samopoczucie i męczliwość

7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Supresja szpiku kostnego

Leczenie TAFA może wywołać poważną albo ciężką supresję szpiku kostnego, w tym neutropeni, trombocytopenię i niedokrwistość.

W badaniu *inMIND* supresja szpiku kostnego (tj. neutropenia, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia lub niedokrwistość) wystąpiła u 63,3% chorych leczonych TAFA-R^2 oraz u 63,1% chorych leczonych R^2. Hematologiczne działania niepożądane 4. stopnia obejmowały neutropenię, małopłytkowość i gorączkę neutropeniczną. Supresja szpiku kostnego doprowadziła do przerwania leczenia TAFA u 42,8% i do całkowitego odstawienia leczenia TAFA u 1,5%.

Supresję szpiku kostnego leczono przez zmniejszenie dawki albo przerwanie stosowania lenalidomidu, przerwanie stosowania tafasytamabu i (lub) rytuksymabu. Ponadto ciężką neutropenię leczono podaniem G-CSF.

Neutropenia/gorączka neutropeniczna

W badaniu *inMIND* częstość występowania neutropenii wynosiła 56,9% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 54,2% w grupie R^2. Częstość występowania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 46,8% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 45,5% w grupie otrzymującej R^2. Częstość występowania gorączki neutropenicznej stopnia 3. lub 4. wynosiła 4,3% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 3,4% w grupie R^2. Mediana czasu trwania jakiegokolwiek działania niepożądanego neutropenii wynosiła 11 dni (zakres od 1 do 433 dni). Mediana czasu trwania gorączki neutropenicznej wynosiła 5 dni (zakres od 1 do 57 dni); mediana czasu do wystąpienia neutropenii po raz pierwszy wynosiła 57 dni (zakres od 1 do 338 dni); mediana czasu do wystąpienia gorączki neutropenicznej po raz pierwszy wynosiła 77 dni (zakres od 3 do 304 dni).

Małopłytkowość

W badaniu *inMIND* częstość występowania małopłytkowości wynosiła 17,1% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 20,6% w grupie R^2. Częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. lub 4. wynosiła 6,4% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 9,8% w grupie R^2. Mediana czasu trwania małopłytkowości wynosiła 16 dni (zakres od 2 do 434 dni); mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości po raz pierwszy wynosiła 33 dni (zakres od 1 do 324 dni).

Niedokrwistość

W badaniu *inMIND* częstość występowania niedokrwistości wynosiła 17,1% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 14,5% w grupie R^2. Częstość występowania niedokrwistości stopnia 3. lub 4. wynosiła 6,4% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 6,5% w grupie otrzymującej R^2. Mediana czasu trwania niedokrwistości wynosiła 23 dni (zakres od 1 do 432 dni); mediana czasu do wystąpienia niedokrwistości po raz pierwszy wynosiła 49 dni (zakres od 1 do 274 dni).

Zakażenia

W badaniu *inMIND* częstość występowania zakażeń wynosiła 52,3% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 45,2% w grupie R^2. Zakażenia wirusowe wystąpiły u 41,3% chorych w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i u 32% chorych w grupie otrzymującej R^2. Zakażenia bakteryjne wystąpiły u 27,2% chorych w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i u 25,2% chorych w grupie otrzymującej R^2. Częstość występowania zakażeń wirusowych stopnia 3 lub 4 wynosiła 11,6% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 4,6% w grupie otrzymującej R^2. Częstość występowania zakażeń bakteryjnych stopnia 3. lub 4. wynosiła 7,6% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 7,7% w grupie otrzymującej R^2. Zakażenia były śmiertelne w przypadku 3 chorych z grupy otrzymującej TAFA-R^2 (dwa przypadki COVID-19 i jeden przypadek posocznicy). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia jakiegokolwiek zakażenia stopnia ≥3. wynosiła 10 dni (zakres od 2 do 311 dni).

Reakcje związane z infuzją

W badaniu *inMIND* częstość występowania reakcji związanych z infuzją wynosiła 15,9% w grupie otrzymującej TAFA-R^2 i 15,1% w grupie R^2. Reakcje związane z infuzją stopnia 3. wystąpiły u 6,1% chorych w grupie otrzymującej TAFA-R^2. W grupie otrzymującej TAFA-R^2 reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15,3% chorych podczas pierwszego cyklu, u 1,3% chorych podczas drugiego cyklu i u 0,3% chorych podczas trzeciego cyklu. Do objawów podmiotowych należały dreszcze, uderzenia gorąca, duszność, nadciśnienie tętnicze i wysypka.

Immunogenność

U 245 chorych leczonych TAFA w początkowych badaniach klinicznych nie stwierdzono pojawienia się przeciwciał przeciwko TAFA w związku z leczeniem ani zwiększenia ich miana w związku z leczeniem. U 17 z 245 chorych (6,9%) wykryto występujące wcześniej

przeciwciała przeciwko TAFA, przy czym nie miały one wpływu na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania TAFA.

Przeciwciała przeciwlekowe (ADA) badano u 327 chorych z nawracającym lub opornym na leczenie FL lub nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem strefy brzeżnej, którzy otrzymywali TAFA w ramach badania *inMIND*. Częstość występowania ADA związanych z leczeniem TAFA wynosiła 0,9% (3/327) przy użyciu testu immunoenzymatycznego metodą mostkowania. Nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ADA na farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność TAFA w medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 322,5 dnia.

Chorzy w podeszłym wieku

Spośród 274 chorych z FL leczonych TAFA w badaniu *inMIND* 50% było w wieku ≥ 65 lat, a 20% było w wieku ≥75 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pomiędzy tymi chorymi a chorymi młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości osób starszych.

7.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona przez FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2025 roku w części dotyczącej ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności wskazano zdarzenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Minjuvi®, które były zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*. Obejmowały one:

- reakcje związane z infuzją;
- mielosupresję;
- zakażenia;
- toksyczny wpływ na zarodek i płód [FDA 2025].

W dokumencie *FDA 2025* wskazano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥20%), z wyłączeniem nieprawidłowości laboratoryjnych, u chorych z R/R FL obejmują zakażenia dróg oddechowych, biegunkę, wysypkę, zmęczenie, zaparcia, ból mięśniowo-szkieletowy oraz kaszel. Najczęstsze nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3. lub 4. (≥20%) to: obniżona liczba neutrofili oraz obniżona liczba limfocytów [FDA 2025].

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports, WHO UMC oraz AEMS

Na stronach internetowych ADRReports, WHO UMC oraz AEMS odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tafasytamabu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS najczęściej raportowano zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Pozostałe najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane należały do kategorii: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Należy mieć na uwadze, że liczba raportowanych przypadków w bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS odnosi się do populacji szerszej niż analizowana w niniejszym opracowaniu. Dane w tych bazach nie są prezentowane z uwzględnieniem szczegółowego podziału według wskazania, dlatego zgłoszenia dotyczą łącznie chorych leczonych tafasytamabem w różnych zarejestrowanych wskazaniach, w tym zarówno w FL, jak i w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B. W związku z tym przedstawione liczby nie odzwierciedlają wyłącznie populacji chorych z FL.

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

Tabela 25.
Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS u chorych leczonych tafasytamabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych w bazie: 05.07.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	705
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	547
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	346
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	300
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	203
Baza WHO UMC (data zbierania danych w bazie: 05.07.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	869
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	526
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	310
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	299
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	257
Baza AEMS (data zbierania danych w bazie: 09.07.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 183
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	953
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	601
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	514
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	492

Data przeszukania: 09.07.2026 r.
Opracowanie właśnie na podstawie *WHO UMC 2026*, *ADRReports 2026, AEMS 2026*

7.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EPAR 2025*.

Przebieg kliniczny R/R FL charakteryzuje się występowaniem kolejnych nawrotów, przy czym każda następna linia terapii wiąże się zazwyczaj z coraz krótszym czasem kontroli choroby. Ostatecznie dochodzi do rozwoju postaci opornej na leczenie lub zgonu z przyczyn związanych z chorobą bądź współistniejącymi schorzeniami. Istotny wpływ na śmiertelność mają również skumulowana toksyczność leczenia (w szczególności immunosupresja, mielosupresja, wtórne nowotwory hematologiczne związane z ekspozycją na alkilanty) oraz transformacja do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Nie wszyscy chorzy z R/R FL wymagają natychmiastowego leczenia w momencie progresji. Wskazanie do terapii ustalane jest indywidualnie, często z zastosowaniem kryteriów GELF. Pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych, u części chorych obserwuje się wczesne nawroty (np. POD24) lub oporność na leczenie anty-CD20, co uzasadnia potrzebę nowych, skuteczniejszych strategii terapeutycznych.

Podstawą rozszerzenia wskazania dla produktu leczniczego Minjuvi® było badanie III fazy *inMIND*, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie oceniające dodanie TAFA do schematu R^2 u chorych z R/R FL oraz R/R chłoniakiem strefy brzeżnej. Do badania kwalifikowano chorych wymagających leczenia zgodnie z kryteriami GELF, z ekspresją CD19 i CD20.

Analiza skuteczności potwierdziła, że dodanie TAFA do schematu R^2 prowadzi do istotnej statystycznie i klinicznie poprawy PFS (wydłużenie mediany o ponad 8 miesięcy) u chorych z R/R FL stopnia 1–3a. Korzyść ta jest spójna w analizach podgrup oraz wspierana przez wyniki drugorzędowych punktów końcowych i korzystny trend w zakresie OS.

W momencie oceny dane dotyczące przeżycia były niedojrzałe. Ze względu na krótki okres obserwacji oraz heterogeniczność kolejnych linii leczenia po progresji, pełna ocena wpływu terapii na dalszy przebieg choroby wymaga dłuższej obserwacji. Ostateczne wyniki OS zostaną przedstawione po zakończeniu badania.

Profil bezpieczeństwa terapii TAFA-R^2 był zasadniczo zgodny ze znanym profilem tafasytamabu. Chociaż obserwuje się zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń i neutropenii, nie zidentyfikowano nowych, nieoczekiwanych zagrożeń bezpieczeństwa.

Profil bezpieczeństwa pozostaje zgodny z dotychczasową wiedzą o produkcie, jest akceptowalny i możliwy do kontrolowania w warunkach klinicznych. Ze względu na projekt badania (dodanie TAFA do standardowego schematu R^2) wyniki bezpieczeństwa uznaje się za wiarygodne. Nie zidentyfikowano istotnych niepewności metodologicznych w zakresie oceny bezpieczeństwa.

Ponadto, według danych przedstawionych w dokumencie *EPAR 2025*, zgodnie z aktualnym Planem Zarządzania Ryzykiem nie wskazano istotnych zidentyfikowanych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianego produktu leczniczego. Dostępne dane kliniczne i porejestracyjne nie potwierdzają występowania zagrożeń o udowodnionym związku przyczynowym, które uzasadniałyby wdrożenie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka poza standardowym nadzorem nad bezpieczeństwem stosowania.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące rozpoznanych i potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku.

Tabela 26.
Podsumowanie oceny ryzyka

Ocena ryzyka	Zidentyfikowane zagrożenia
Istotne zidentyfikowane zagrożenia	Brak
Istotne potencjalne zagrożenia	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
Brakujące informacje	Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią Stosowanie u chorych z niedawnym zastosowaniem leków deplecyjnych wobec limfocytów B lub chemioterapii Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

W świetle dostępnych danych korzyści kliniczne wynikające z zastosowania TAFA-R^2 przeważają nad związanym z terapią ryzykiem. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z R/R FL (stopnia 1-3a) po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego jest pozytywny.

8. Ograniczenia

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

- nie zidentyfikowano opublikowanych badań obserwacyjnych ani prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), co w pewnym stopniu utrudnia ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Produkt leczniczy Minjuvi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu R/R FL 15.12.2025 r., w związku z tym, dane RWE nie są jeszcze dostępne. Równocześnie należy zauważyć, że tafasytamab jest z powodzeniem stosowany w praktyce klinicznej w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B i ma dobrze poznany profil bezpieczeństwa, co istotnie niweluje niepewność dotyczącą danych RWE;
- brak danych długookresowych – okres obserwacji w badaniu *inMIND* był stosunkowo krótki (mediana obserwacji dla OS wyniosła 15,3 mies., a dla pozostałych punktów końcowych 14,1 mies.), przy czym analiza końcowa, została zaplanowana po ukończeniu przez ostatniego uczestnika co najmniej 5-letniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia. Jak podkreśliła EMA, na podstawie oszacowania punktowego obecnie nie podejrzewa się negatywnego wpływu na przeżycie całkowite;
- brak bezpośrednich porównań między badaną interwencją a większością wskazanych w *APD Minjuvi®* komparatorów, tj. OBI-BEN, R-BEN, R-CHOP, R-CVP, monoterapii RTX, MOS i EPKO. Wytyczne AOTMiT zalecają przeprowadzenie porównania pośredniego w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator równocześnie wskazując, że *„najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne RCT (z metaanalizą danych pojedynczych pacjentów, metaanalizą wyników włączonych badań pierwotnych lub bez metaanalizy)”*. W związku z powyższym, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki SLR z ITC (dane poufne otrzymane od Wnioskodawcy), w którym porównano tafasytamab z wszystkimi terapiami stanowiącymi komparator w polskiej praktyce klinicznej.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących TAFA-R[2] z 7 spośród 8 wskazanych komparatorów w analizie uwzględniono wyniki SLR z ITC. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Pomimo wskazanych ograniczeń, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących TAFA-R[2] z większością komparatorów oraz brak wspólnego komparatora umożliwiającego klasyczne porównanie pośrednie, analiza MAIC była jedyną dostępną metodą porównania, a jednocześnie jest rozwiązaniem bardziej adekwatnym niż proste zestawienie wyników, ponieważ pozwalała na częściowe skorygowanie heterogeniczności populacji.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem i lenalidomidem względem komparatorów obejmujących opcje refundowane i stosowane w Polsce w leczeniu R/R FL.

9.1. Ocena skuteczności

W populacji 2L+ badaną interwencję porównano z R^2, monoterapią RTX, OBI-BEN oraz R-BEN. Analizy wykazały znamienną statystycznie przewagę TAFA-R^2 w porównaniu z:

- **R^2** w przypadku:
  - PFS (HR=0,43 wg IA oraz HR=0,41 wg IRC) – ryzyko progresji choroby lub zgonu w grupie TAFA-R^2 było o 57-59% niższe niż w grupie R^2;
  - TTNT (HR=0,45) – ryzyko rozpoczęcia kolejnej terapii w grupie TAFA-R^2 było o 55% niższe niż w grupie R^2;
  - DoR (HR=0,47) – ryzyko utraty odpowiedzi w grupie TAFA-R^2 było o 53% niższe niż w grupie R^2;
  - ORR – szansa wystąpienia odpowiedzi w grupie TAFA-R^2 była 2-krotnie większa niż w grupie R^2;
  - PET-CR – szansa wystąpienia odpowiedzi w grupie TAFA-R^2 była 1,5-krotnie większa niż w grupie R^2;

[redacted]

[redacted]

W badaniu *inMIND* oceniono również jakość życia w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 oraz FACT-Lym. Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach leczenia i wskazują, że obserwowana w badaniu 57-procentowa redukcja ryzyka progresji, nawrotu choroby lub zgonu, oceniana na podstawie PFS, w ramieniu TAFA-R[2] została osiągnięta bez pogorszenia jakości życia raportowanej przez chorych.

Szczegóły dotyczące wyników dla kluczowych punktów końcowych (PFS, OS, TTNT, DoR, ORR i OS) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności

TAFA-R[2] vs komparator	Analiza	HR (95% CI)				OR (95% CI)	
		PFS	TTNT	OS	DoR	ORR	CR
R[2]	RCT – porównanie bezpośrednie	**IA: 0,43 (0,32; 0,58)** **IRC: 0,41 (0,29; 0,56)**	**0,45 (0,31; 0,64)^**	0,59 (0,31; 1,13)	**0,47 (0,33; 0,68)^**	**2,0 (1,30; 3,02)^**	**PET-CR: 1,5 (1,04; 2,13)**
[redacted]							

TAFA-R² vs komparator	Analiza	HR (95% CI)				OR (95% CI)	
		PFS	TTNT	OS	DoR	ORR	CR
[redacted]							

HR<1 wskazuje na przewagę TAFA-R²; OR>1 wskazuje na przewagę TAFA-R². Wyniki na korzyść TAFA-R² oznaczono kolorem zielonym. Wyniki istotne statystycznie (przedział ufności nie zawierający 1) pogrubiono i oznaczono na ciemno-zielony kolor

[redacted]

^nominalna p-wartość

9.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki badania *inMIND* wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa TAFA-R^2 względem R^2. W odniesieniu do głównych kategorii raportowanych zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem TAFA-R^2 a ramieniem R^2 w zakresie:

- zgonów (5,5% vs 8,5%);
- TEAE ogółem (99,3% vs 99,3%);
- TEAE stopnia 1.-2. (97,8% vs 96,7%);
- TEAE stopnia 3.-4. (71,2% vs 69,5%);
- TEAE prowadzących do zgonu (2,2% vs 2,2%);
- SAE (33,1% vs 31,6%).

Na uwagę zasługuje fakt, że zgony z powodu progresji choroby występowały ze znacznie niższą częstością w ramieniu TAFA-R^2 w porównaniu z ramieniem R^2 (1,8% vs 6,3%), a różnica między terapiami była istotna statystycznie.

Do najczęściej raportowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia, tj. zgłoszonych u ≥20% chorych w którejkolwiek z grup, należały zdarzenia z kategorii:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie COVID-19);
- zaburzenia żołądka i jelit (biegunka oraz zaparcia);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zmęczenie).

Najczęściej raportowanym TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia w obu grupach była neutropenia, którą zgłoszono u 39,8% chorych leczonych TAFA-R^2 oraz 37,5% chorych leczonych R^2. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Częstość występowania większości raportowanych TEAE była podobna w obu grupach. Statystycznie istotne różnice odnotowano w przypadku obrzęku obwodowego o dowolnym stopniu nasilenia z większą częstością w grupie R^2 oraz w przypadku zdarzeń związanych z COVID-19 (zakażenie COVID-19 o dowolnym oraz 3.-4. stopniu nasilenia, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 o 3.-4. stopniu nasilenia) oraz biegunki, świądu i bólu pleców o dowolnym stopniu nasilenia z większą częstością w grupie TAFA-R^2.

Należy zauważyć, że rekrutacja uczestników do tego badania rozpoczęła się w 2021 roku, w czasie pandemii COVID-19, gdy szeroko rozpowszechnione były wysoce zakaźne warianty SARS-CoV-2, a szczepionki i metody leczenia były dostępne, choć w różnym zakresie w poszczególnych krajach uczestniczących w badaniu [EPAR 2025].

Jak podkreśla EMA, bezpieczeństwo i tolerancja terapii były porównywalne po dodaniu TAFA do R^2, przy czym obserwowano zwiększoną częstość ciężkich neutropenii oraz ciężkich zakażeń, takich jak COVID-19 i zapalenie płuc, co najprawdopodobniej odzwierciedla dodatkowy efekt immunosupresyjny związany ze stosowaniem TAFA. Komisja EMA uznała, że terapia TAFA-R^2 jest ogólnie dobrze tolerowany u chorych z R/R FL, a profil bezpieczeństwa jest przewidywalny i możliwy do kontrolowania. Ocena dodatkowych, wymaganych danych pozwoliła rozwiać wątpliwości dotyczące profilu bezpieczeństwa TAFA w rozpatrywanym wskazaniu, ponieważ nie zidentyfikowano nowych, nieoczekiwanych zagrożeń w zakresie bezpieczeństwa terapii [EPAR 2025].

Porównanie częstości występowania TEAE stopnia ≥3. raportowanych w badaniu *inMIND* dla ramion TAFA-R^2 i R^2 wraz z danymi dla komparatorów (OBI-BEN, R-BEN, MOS, EPKO, RTX, R-CHOP) pochodzącymi z odpowiednich badań klinicznych wskazuje, że profil bezpieczeństwa TAFA-R^2 jest zasadniczo porównywalny z R^2 i [redacted]

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa tafasytamabu przeprowadzono ponadto w oparciu o dane ze stron EMA i FDA, a także dane z baz ADRReports, WHO UMC oraz AEMS.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Minjuvi®* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności odnoszącej się do reakcji związanych z infuzją, supresji szpiku kostnego, neutropenii, małopłytkowości, zakażeń, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, zespołu rozpadu guza oraz toksycznego wpływu na zarodek i płód.

Zgodnie z *ChPL Minjuvi®*, do bardzo często (≥1/10 chorych) zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia u chorych z R/R FL leczonych produktem Minjuvi® należały: zakażenia wirusowe, zakażenia bakteryjne, zapalenie płuc, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, biegunka, zaparcia, ból brzucha, wysypka, świąd, astenia, gorączka oraz reakcja związana z infuzją. Z kolei działania niepożądane stopnia 3.-4. zgłaszane bardzo często obejmowały zakażenia wirusowe i neutropenię.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS są spójne z wynikami analiz opartych na włączonych badaniach klinicznych oraz z danymi zawartymi w *ChPL Minjuvi®* i *FDA 2025*. U chorych leczonych tafasytamabem najczęściej raportowano zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Pozostałe najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane należały do kategorii: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W świetle dostępnych danych korzyści kliniczne wynikające z zastosowania TAFA-R^2 przeważają nad związanym z terapią ryzykiem. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Minjuvi® w skojarzeniu z R^2 w leczeniu dorosłych chorych z R/R FL (stopnia 1-3a) po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego jest pozytywny.

9.3. Wnioski

Analiza skuteczności TAFA-R^2 w porównaniu z R^2 wykazała znamienną przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych, tj. przeżycia wolnego od progresji, częstości uzyskania odpowiedzi, w tym ORR i PET-CR, czasu trwania odpowiedzi oraz czasu do kolejnej terapii. W przypadku OS dane, chociaż nadal niedojrzałe, wskazują, że leczenie TAFA-R^2 nie wiąże się z pogorszeniem przeżycia całkowitego oraz sugerują korzystny trend w kierunku poprawy przeżycia w porównaniu z R^2. [redacted]

Warto podkreślić, że profil bezpieczeństwa TAFA-R^2 w porównaniu z R^2 był zasadniczo porównywalny. Częstość zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4. była zbliżona w obu grupach.

Uwzględniając wykazane korzyści kliniczne związane ze stosowaniem TAFA-R^2, można wnioskować, że terapia ta charakteryzuje się przewidywalnym i możliwym do kontrolowania profilem bezpieczeństwa, a jej stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny.

Biorąc pod uwagę całokształt dostępnych dowodów, stosowanie produktu Minjuvi® (tafasytamab) w skojarzeniu z R^2 w praktyce klinicznej należy uznać za zasadne. W związku z tym, refundacja ze środków publicznych w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z R/R FL po ≥1. linii leczenia ogólnoustrojowego jest uzasadniona.

10. Dyskusja

Przedmiot niniejszego wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w skojarzeniu z R^2 w ramach Programu lekowego B.12.FM. *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe – część I: Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82)*. Zgodnie z zapisami proponowanego *Programu lekowego* do leczenia TAFA-R^2 kwalifikowani będą dorośli chorzy z R/R FL po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego, w stanie sprawności ECOG 0-2.

Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia obejmuje szeroki zakres terapii finansowanych ze środków publicznych w leczeniu chłoniaka grudkowego. Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie refundowane opcje są stosowane w praktyce klinicznej w populacji docelowej. W związku z tym wybór komparatorów dla TAFA-R^2 oparto na najnowszych wytycznych klinicznych oraz rzeczywistej praktyce terapeutycznej w Polsce, potwierdzonej opiniami ekspertów klinicznych. Ostatecznie jako komparatory dla TAFA-R^2 wskazano:

- w ≥2. linii leczenia:
  - OBI-BEN;
  - schematy oparte na RTX, tj. R^2, R-BEN, R-CHOP, R-CVP, monoterapia RTX;
- w ≥3. linii leczenia: MOS oraz EPCO.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne *inMIND*, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem R^2. W związku z tym, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TAFA-R^2 z pozostałymi komparatorami, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dodatkowo wyniki otrzymanego od Wnioskodawcy SLR z ITC. Zidentyfikowano również 2 systematyczne opracowania wtórne *Caracciolo 2026* oraz *Shen 2026* porównujące terapie stosowane u chorych na R/R FL. W ramach SLR nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej dla interwencji badanej. Ponadto, przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych nie wykazało żadnego badania klinicznego dla TAFA-R^2 w populacji docelowej, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Ryzyko błędu systematycznego w przypadku badania klinicznego *inMIND* określono jako niskie. [redacted]

Ocena jakości przeglądów systematycznych przeprowadzona z użyciem narzędzia AMSTAR 2 wykazała bardzo niską jakość opracowań *Caracciolo 2026* oraz *Shen 2026*. Oba przeglądy spełniały większość kluczowych kryteriów metodologicznych (m.in. PICOS, niezależna selekcja badań oraz odpowiednia synteza danych), jednak końcową ocenę obniżyły głównie braki dotyczące raportowania listy badań wykluczonych oraz oceny poszczególnych ryzyk związanych z błędem systematycznym czy oceną *publication bias*.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako względnie wysoka. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyniki pochodzące z eksperymentalnego badania randomizowanego i dodatkowo z opublikowanych systematycznych opracowań wtórnych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Wynika to jednak wyłącznie z faktu, iż terapia TAFA-R[2] została zarejestrowany we wskazaniu R/R FL stosunkowo niedawno (15.12.2025 r.). Należy zwrócić uwagę, że populacja z badania klinicznego *inMIND* jest w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji docelowej, a tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową. Równocześnie, warto zauważyć, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa została oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports, AEMS i WHO UMC. Informacje tam zawarte w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że tafasytamab od ponad 5 lat (od 2020 roku w Stanach Zjednoczonych i od 2021 w Europie) jest stosowany w innym wskazaniu, tj. rozlanym chłoniaku z dużych komórek B, przez co jego profil bezpieczeństwa został dobrze poznany. Należy podkreślić, że uwzględnione dowody jednoznacznie wskazują, że nie zgłoszono

żadnych nowych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa tafasytamabu. Biorąc pod uwagę, że populacja, dla której opracowano wyniki, obejmuje bardzo liczną i tym samym zróżnicowaną pod względem demograficznym i klinicznym grupę chorych, może ona zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Chłoniak grudkowy to indolentny nowotwór wywodzący się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania. Choroba zwykle przebiega przewlekle, z naprzemiennymi okresami remisji i nawrotów, jednak mimo powolnej dynamiki może istotnie obniżać jakość życia. Najczęstszą manifestacją kliniczną jest bezbolesne powiększenie węzłów chłonnych, a w bardziej zaawansowanych stadiach mogą pojawiać się objawy ogólne, w tym tzw. objawy B (gorączka o niejasnej etiologii, nocne poty, niezamierzona utrata masy ciała), przewlekłe zmęczenie oraz zwiększona podatność na zakażenia. Rokowanie zależy m.in. od tempa progresji, odpowiedzi na leczenie oraz liczby zastosowanych linii terapeutycznych. Wczesny nawrót, zwłaszcza w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii, wiąże się z mniej korzystnym przebiegiem. Jest to drugi pod względem częstości podtyp nowotworów układu chłonnego w Europie Zachodniej i stanowi około 15-20% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Roczna zapadalność w ostatnich dekadach wzrosła do około 5/100 000 osób. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, a choroba nieco częściej dotyczy kobiet i populacji rasy białej. W Polsce obserwuje się niższą częstość rozpoznań niż w krajach Europy Zachodniej, wynoszącą 1,6/100 000 u mężczyzn i 1,9/100 000 u kobiet [APD Minjuvi®].

W populacji chorych na R/R FL jako niezaspokojoną potrzebę medyczną należy wskazać:

- przewlekły i w większości przypadków nieuleczalny charakter choroby, z częstymi nawrotami i koniecznością stosowania wielu kolejnych linii leczenia;
- stopniowo malejącą skuteczność terapii w kolejnych liniach, prowadzącą do skracania czasu odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji;
- ograniczone opcje terapeutyczne w drugiej linii leczenia oraz brak istotnych innowacji dla 2 linii w ostatnich latach;
- istotne pogorszenie jakości życia chorych, związane z nawrotami, obciążeniem objawowym i przewlekłą niepewnością co do przebiegu choroby;
- narastające obciążenie systemu ochrony zdrowia wynikające z konieczności stosowania kolejnych, coraz bardziej kosztownych terapii [APD Minjuvi®].

W tym kontekście potencjalną odpowiedzią na powyższe potrzeby może być zastosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z R^2. Tafasytamab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD19, który znajduje się na powierzchni limfocytów pre-B oraz dojrzałych limfocytów B. Lek został zaprojektowany tak, aby silniej wiązać się z receptorem Fc, co wzmacnia jego działanie immunologiczne. Po połączeniu z CD19 tafasytamab prowadzi do niszczenia komórek B poprzez aktywację komórek układu odpornościowego, które rozpoznają i eliminują oznaczone komórki nowotworowe oraz bezpośrednią inicjację apoptozy. Terapia TAFA-R^2 to pierwszy schemat zapewniający podwójne ukierunkowanie na CD19 i CD20, który daje możliwość istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskania głębszych i trwalszych odpowiedzi. Terapia ta umożliwia opóźnienie konieczności wdrażania kolejnych, bardziej obciążających linii leczenia przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa [ChPL Minjuvi®, APD Minjuvi®].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi NCCN z 2026 r., schemat TAFA-R^2 został uznany za preferowaną opcję leczenia chorych na R/R FL, z najwyższym poziomem rekomendacji (kategoria 1). Obecnie w wielu krajach toczą się procesy refundacyjne dla interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Rekomendacje dotyczące finansowania TAFA-R^2 zostaną wydane przez większość kluczowych agencji (PBAC, NICE, CDA-AMC, G-BA) w tym roku. W dokumencie w posiedzenia Komisji PBAC wskazano, że australijska agencja skłania się ku rekomendacji umieszczenia tafasytamabu na liście refundacyjnej, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę oraz skuteczność terapii w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do kolejnej linii leczenia [APD Minjuvi®].

Badanie potwierdziło istotną i klinicznie znaczącą korzyść z zastosowania TAFA-R^2 w zakresie PFS, z redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 57% (HR=0,434; p<0,0001) oraz bezwzględnym wydłużeniem mediany PFS o około 8,4 miesiąca względem R^2. Krzywe Kaplana-Meiera rozdzielały się wcześnie i pozostawały trwale oddzielone w trakcie obserwacji, co wskazuje na stabilność efektu terapeutycznego w czasie. Korzyść była obserwowana w większości analizowanych podgrup, w tym w populacjach o wysokim ryzyku i istotnej niezaspokojonej potrzebie medycznej (POD24+, oporność na leczenie anty-CD20), a także u chorych z mniejszą masą guza (non-GELF), co potwierdza aktywność leczenia niezależnie od obciążenia chorobą. Uzyskane wydłużenie PFS może przekładać się na odroczenie konieczności wdrożenia kolejnej linii terapii. Jednocześnie korzyść kliniczna została osiągnięta bez negatywnego wpływu na jakość życia ocenianą w standaryzowanych kwestionariuszach, co wskazuje na utrzymanie dobrostanu chorych pomimo dłuższej kontroli choroby. Dane

dotyczące OS pozostają niedojrzałe i będą podlegały dalszej, zgodnej z planem analitycznym ocenie.

[redacted]

Należy podkreślić, że pomimo ograniczeń wynikających z metodyki porównania (omówionych szczegółowo w rozdziale 8.), ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących TAFA-R^2 z większością komparatorów oraz brak wspólnego komparatora umożliwiającego klasyczne porównanie pośrednie, analiza MAIC była jedyną dostępną metodą porównania, a jednocześnie jest rozwiązaniem bardziej adekwatnym niż proste zestawienie wyników, ponieważ pozwalała na częściowe skorygowanie heterogeniczności populacji.

Wyniki opublikowanych analiz wtórnych [redacted] podkreślają wysoką skuteczność schematu TAFA-R² w leczeniu chorych na R/R FL. W metaanalizie sieciowej *Caracciolo 2026* TAFA-R² należał do najwyżej ocenianych schematów, zajmując drugie miejsce w rankingach skuteczności dotyczących OS, PFS i ORR. Po wykluczeniu z analizy badania *EPCORE FL-1* (terapia EPKO-R² nie jest obecnie refundowana w Polsce, a tym samym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie) schemat TAFA-R² uzyskał najwyższą pozycję w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych skuteczności. Korzystne wyniki odnotowano również w populacji chorych z POD24, stanowiącej grupę o niekorzystnym rokowaniu. W analizie *Shen 2026* u chorych otrzymujących TAFA-R² ORR wyniósł 79,3%, CR 43,2%, a mediana PFS 19,2 miesiąca. Dostępne analizy potwierdzają korzystne wyniki skuteczności schematu TAFA-R² w leczeniu R/R FL, w tym u chorych z POD24.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo tafasytamabu jest generalnie porównywalne z bezpieczeństwem innych interwencji stosowanych w tym wskazaniu. Dodatkowo korzyści

klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające ze stosowania tego leku. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród chorych z R/R FL.

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych stanowiących populację docelową, a jej profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. W świetle zgromadzonych dowodów klinicznych stwierdzono, że w pełni zasadne jest objęcie refundacją produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z R^2 w leczeniu dorosłych chorych z R/R FL po ≥1. linii leczenia ogólnoustrojowego.

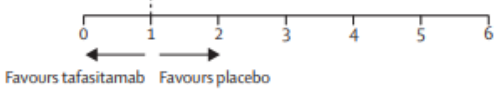
11. Załączniki

11.1. Dodatkowe wyniki

11.1.1. PFS – wyniki w podgrupach

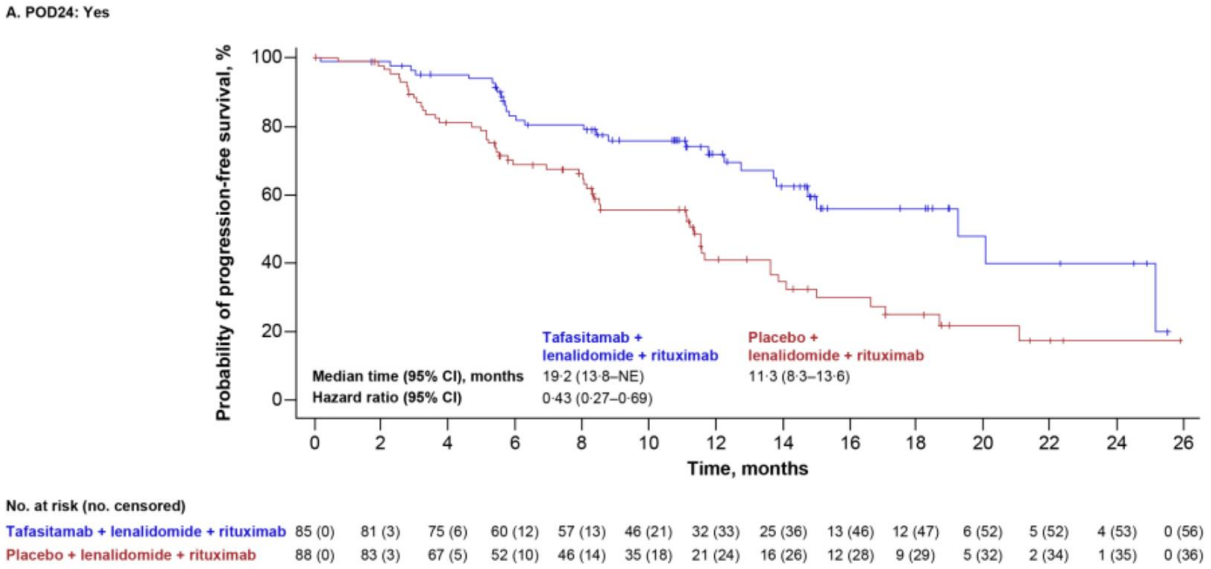
Rysunek 9.
Ocena PFS w podgrupach (populacja ITT)*

	Number of events (patients censored)		Hazard ratio (95% CI)
	Tafasitamab plus lenalidomide plus rituximab	Placebo plus lenalidomide plus rituximab	
All patients	75 (198)	131 (144)	0·43 (0·32–0·58)
Sex			
Male	40 (110)	78 (71)	0·38 (0·26–0·56)
Female	35 (88)	53 (73)	0·51 (0·33–0·80)
Age group 1 (years)			
<65	29 (108)	69 (70)	0·35 (0·23–0·55)
≥65	46 (90)	62 (74)	0·53 (0·35–0·80)
Age group 2 (years)			
<75	55 (164)	102 (119)	0·44 (0·31–0·61)
≥75	20 (34)	29 (25)	0·58 (0·30–1·12)
Race			
White	61 (158)	106 (113)	0·40 (0·29–0·55)
Asian	11 (29)	21 (21)	0·34 (0·14–0·81)
Other and missing	3 (11)	4 (10)	0·60 (0·08–4·41)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	62 (166)	112 (114)	0·39 (0·28–0·53)
Hispanic or Latino	8 (23)	10 (14)	0·71 (0·24–2·10)
Other and missing	5 (9)	9 (16)	1·07 (0·25–4·56)
Geographical region			
Europe	52 (124)	88 (105)	0·53 (0·38–0·76)
North America	8 (30)	11 (13)	0·12 (0·02–0·55)
Rest of the world	15 (44)	32 (26)	0·33 (0·16–0·68)
Baseline NKCC†			
≤100 cells per µL	55 (171)	104 (121)	0·40 (0·29–0·56)
Missing	20 (27)	27 (23)	0·56 (0·30–1·03)
POD24			
Yes	29 (56)	52 (36)	0·43 (0·27–0·69)
No	46 (142)	79 (108)	0·45 (0·31–0·65)
Refractory to previous anti-CD20			
Yes	45 (73)	68 (47)	0·44 (0·30–0·65)
No	30 (125)	63 (97)	0·44 (0·28–0·68)
Number of previous lines			
1 line	36 (110)	61 (86)	0·48 (0·32–0·74)
≥2 lines	39 (88)	70 (58)	0·41 (0·28–0·61)



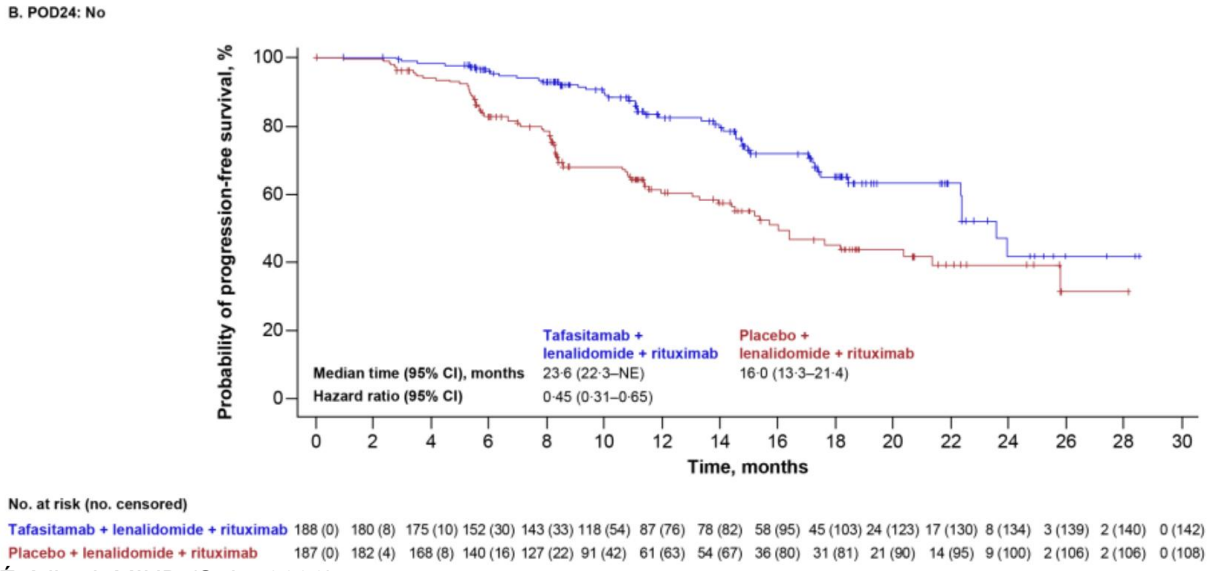
*analizy podgrup przeprowadzono w oparciu o czynnik stratyfikacyjny
†NKCC – liczba komórek NK (ang. *natural killer cells*); żaden chory nie miał początkowej wartości NKCC wynoszącej >100 komórek/µl
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

Rysunek 10.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – podgrupa chorych z progresją choroby w czasie 24 miesięcy od pierwotnego rozpoznania



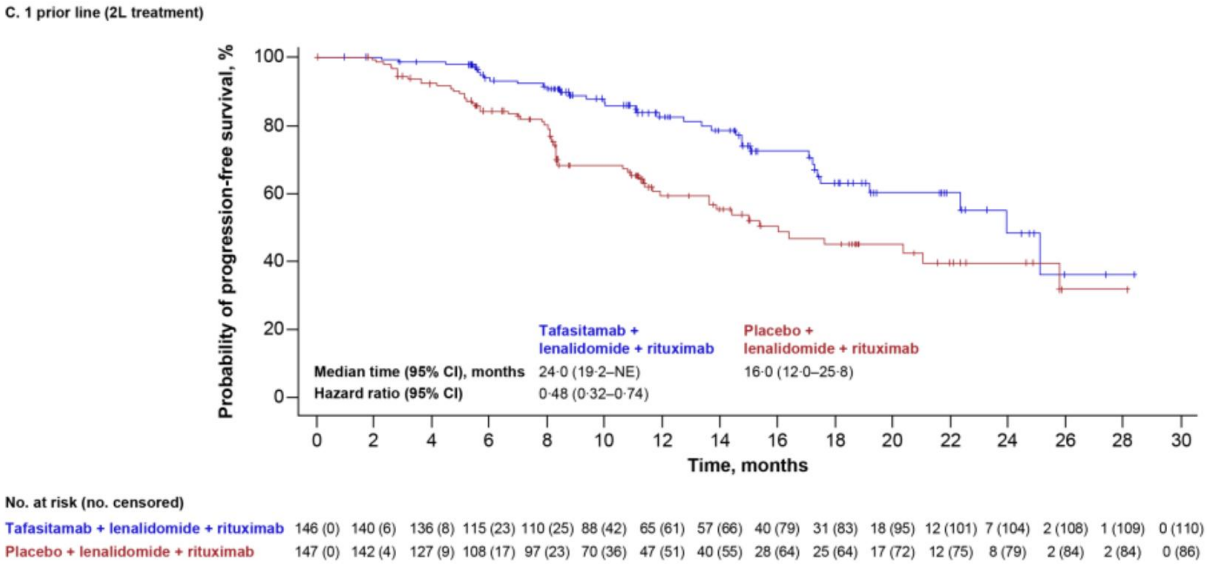
Skróty: POD24 – progresja choroby w czasie 24 miesięcy od pierwotnego rozpoznania
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

Rysunek 11.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – podgrupa chorych bez progresji choroby w czasie 24 miesięcy od pierwotnego rozpoznania



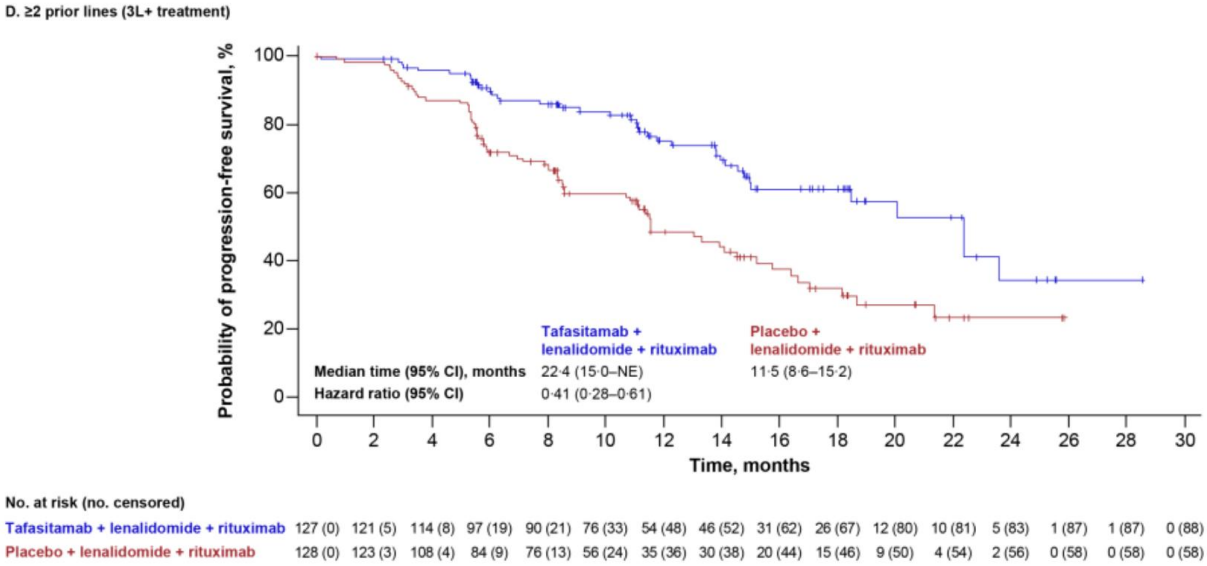
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

Rysunek 12.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – podgrupa chorych po 1 wcześniejszej terapii



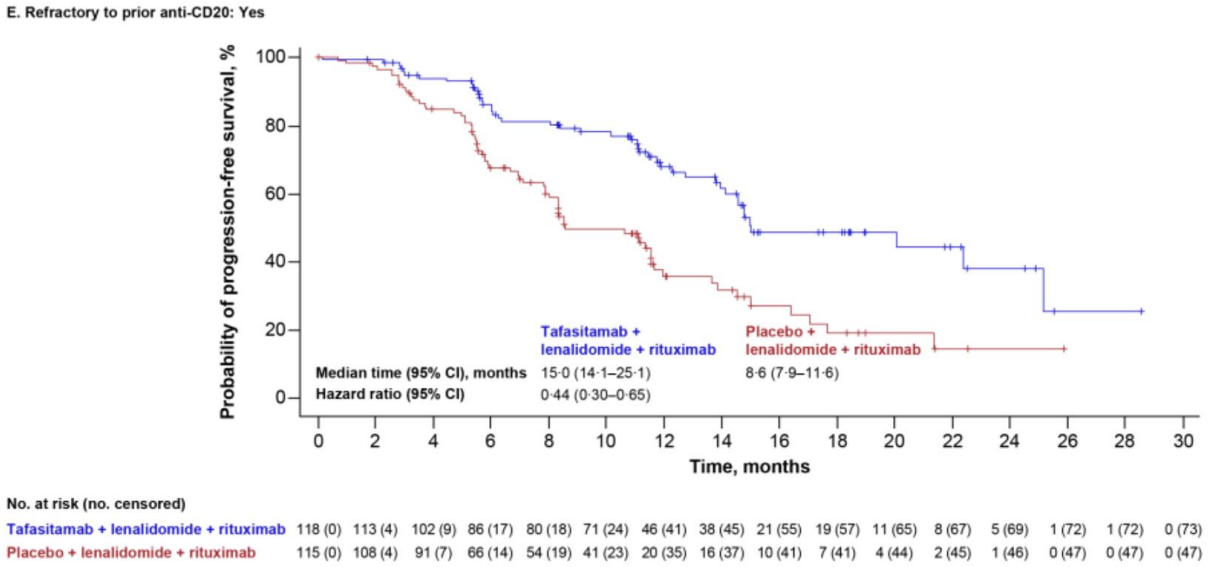
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

Rysunek 13.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – podgrupa chorych po ≥2 wcześniejszych terapiach



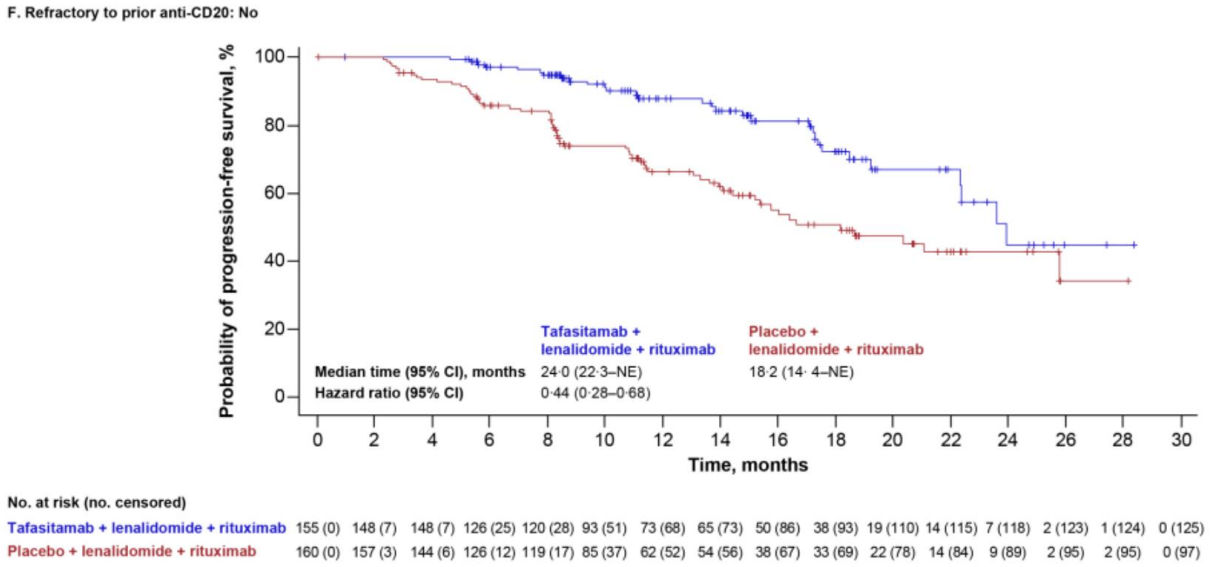
Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

Rysunek 14.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – podgrupa chorych z opornością na uprzednią terapię anty-CD20



Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

Rysunek 15.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – podgrupa chorych bez oporności na uprzednią terapię anty-CD20



Źródło: *inMIND (Sehn 2026)*

Tabela 28.
Ocena PFS

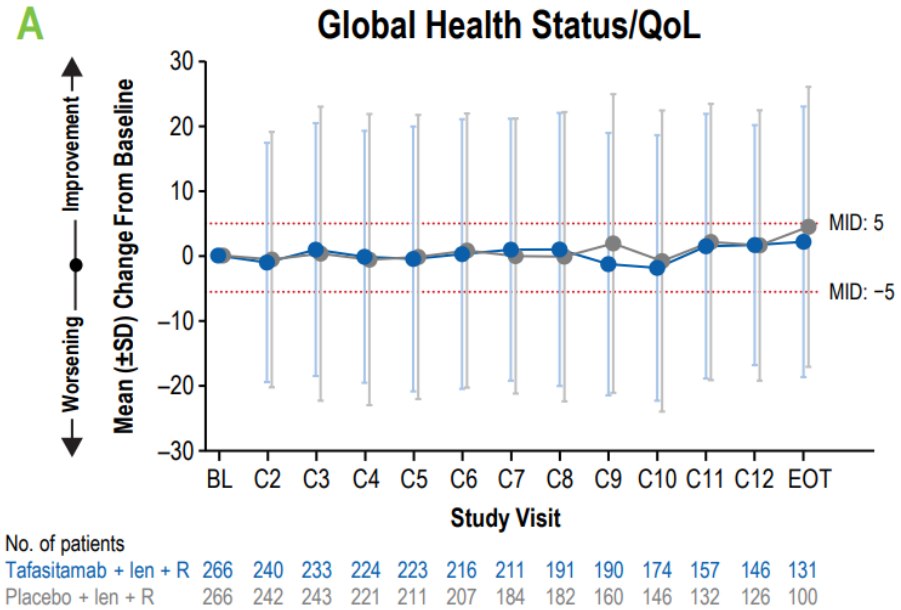
Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TAFA-R²		R²		HR (95% CI)
			Mediana [mies.]	N	Mediana [mies.]	N	
PFS wg IA							
inMIND (ab Gopal 2025)	b/d^^	Chorzy leczeni uprzednio 1 linią – ogółem	24,0	147	15,4	153	0,40 (0,26; 0,62)
		Chorzy leczeni uprzednio 1 linią – anty-CD20 + chemioterapia jako 1L*	24,0	122	14,4	132	0,45 (0,29; 0,71)
		Chorzy leczeni uprzednio 1 linią z POD24	19,2	b/d	11,7	b/d	0,46 (0,26; 0,82)
inMIND (ab Huebel 2025)		Chorzy wysokiego ryzyka – choroba z dużą masą guza	22,3	b/d	13,0	b/d	0,46 (0,28; 0,74)
		Chorzy wysokiego ryzyka – oporność na CIT	14,8	b/d	8,3	b/d	0,42 (0,27; 0,65)
		Chorzy wysokiego ryzyka – wysoki wynik FLIPI 3-5	19,2	137**	11,2	150**	0,43 (0,30; 0,62)
		Chorzy wysokiego ryzyka – FL stopnia 3A	24,0	67**	13,9	71**	0,32 (0,17; 0,61)
inMIND (ab Poh 2025)		Chorzy w wieku <65 r.ż.	Nie osiągnięto	137	12,0	139	0,35 (0,22; 0,55)
		Chorzy w wieku ≥65 r.ż.	20,0	136	15,0	136	0,53 (0,35; 0,80)
		Chorzy w wieku <75 r.ż.	23,6	219	14,4	221	0,44 (0,31; 0,61)
		Chorzy w wieku ≥75 r.ż.	15,0	54	13,0	54	0,58 (0,30; 1,12)^

*analizy nie przeprowadzono u chorych, którzy otrzymywali monoterapię przeciwciałem anty-CD20 w 1. linii leczenia, ze względu na niewielką liczebność tej grupy (TAFA-R², n=26; R², n=20)
**liczebność populacji w oparciu o dane z *Sehn 2026*
^niewielka liczba pacjentów w wieku ≥75 lat ogranicza możliwość interpretacji tych danych
^^w abstraktach nie określono okresu obserwacji; wskazano jedynie, że są to analizy post hoc danych z publikacji *ab Sehn 2024* (mediana okresu obserwacji: 14,1 miesiąca)

11.1.2. Jakość życia

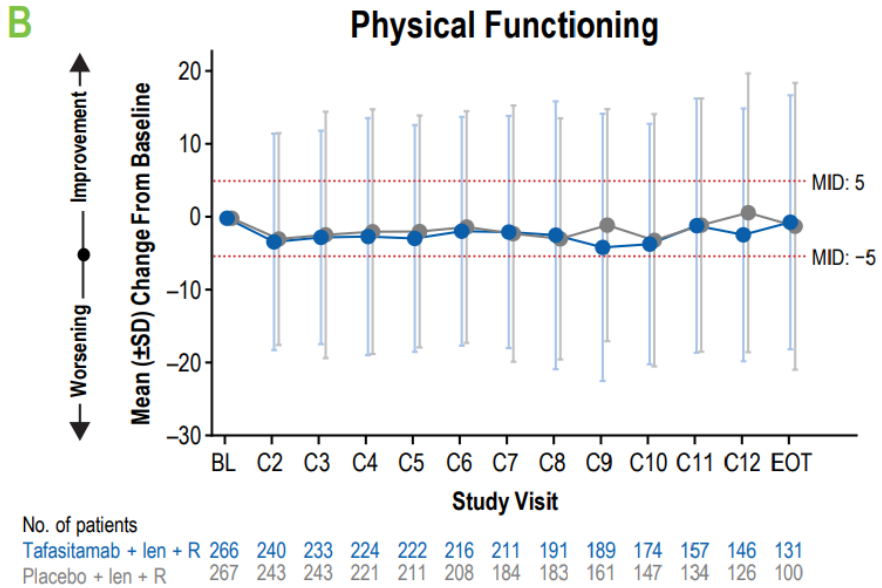
EORTC QLQ-C30

Rysunek 16.
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w wynikach EORTC QLQ-C30 – podskala dotycząca ogólnego stanu zdrowia / jakość życia



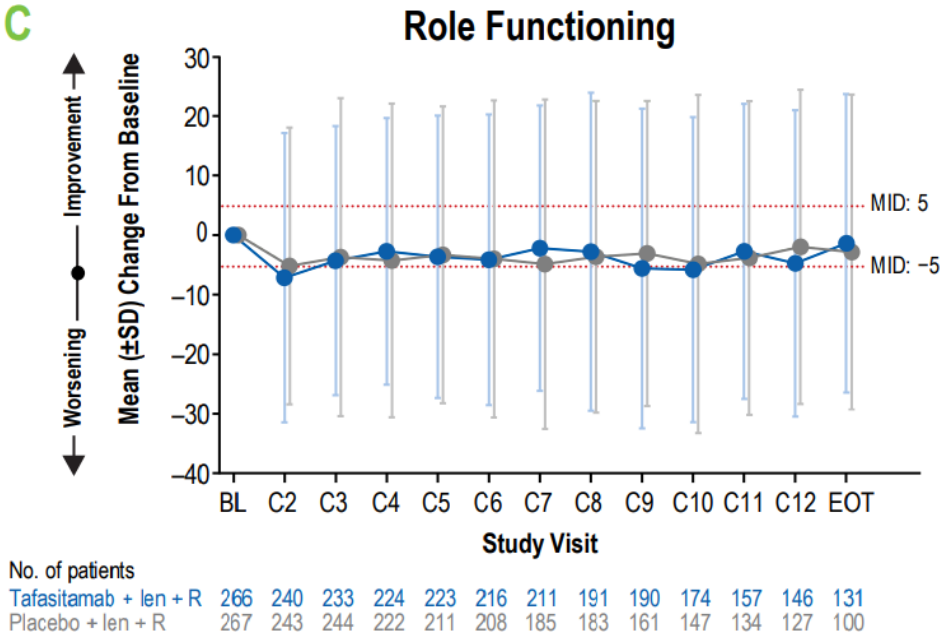
Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 5-10
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

Rysunek 17.
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w wynikach EORTC QLQ-C30 – podskala dotycząca funkcjonowania fizycznego



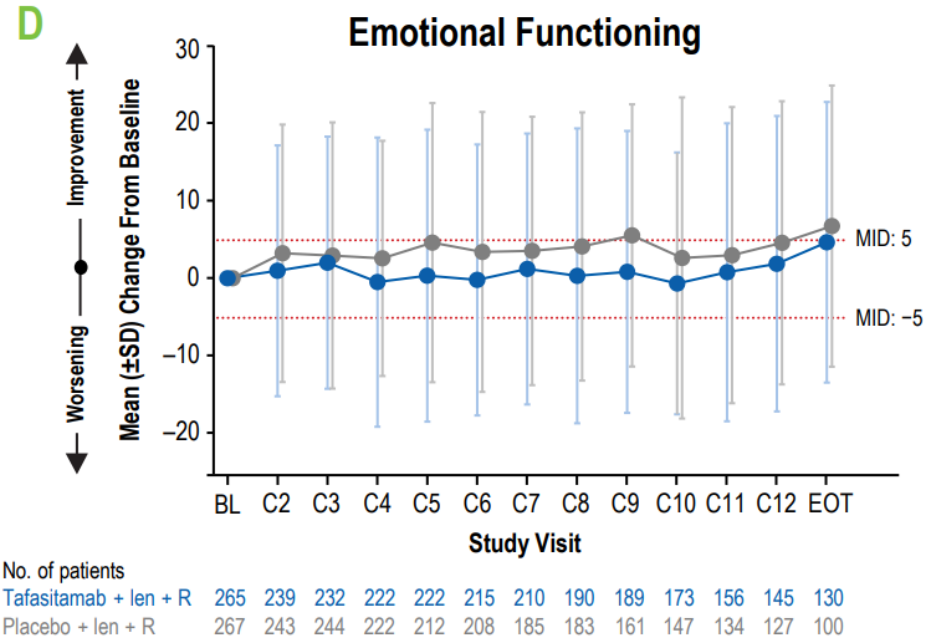
Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 5-10
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

Rysunek 18.
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w wynikach EORTC QLQ-C30 – podskala dotycząca funkcjonowania w rolach życiowych



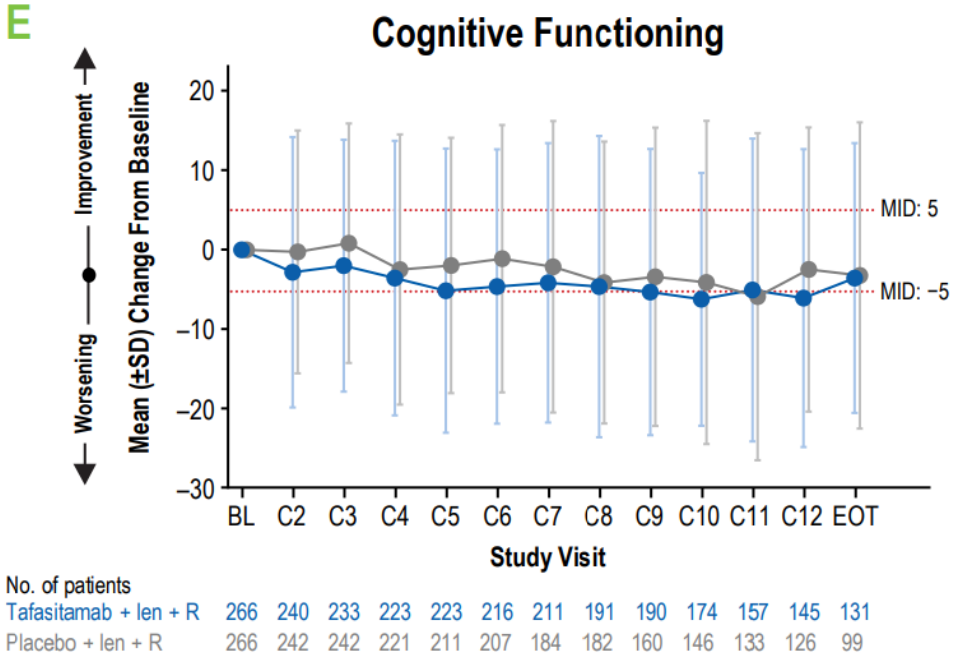
Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 5-10
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

Rysunek 19.
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w wynikach EORTC QLQ-C30 – podskala dotycząca funkcjonowania emocjonalnego



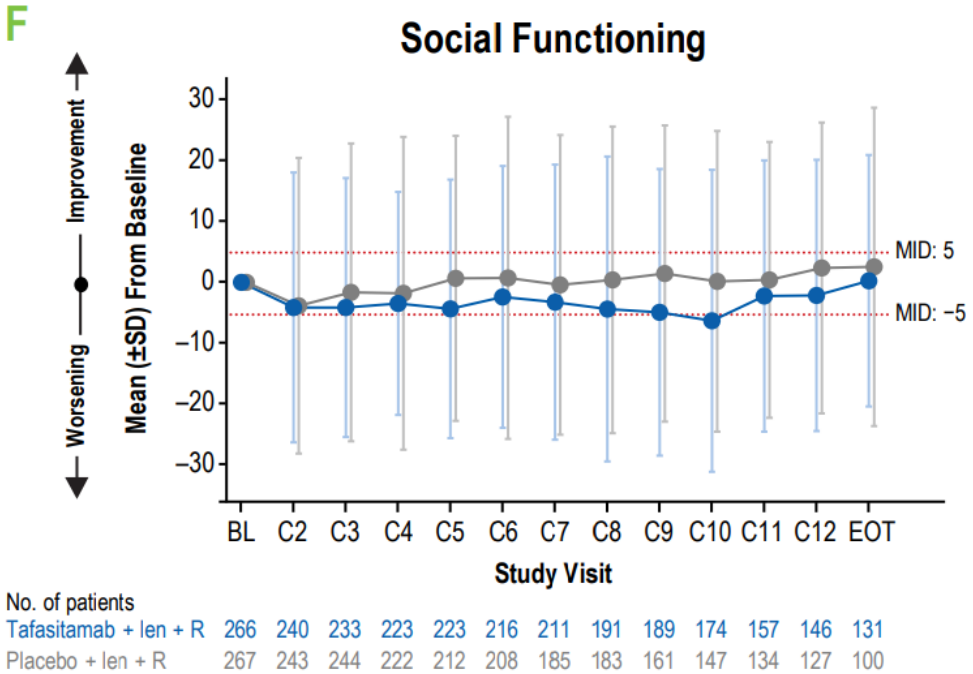
Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 5-10
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

Rysunek 20.
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w wynikach EORTC QLQ-C30 – podskala dotycząca funkcjonowania poznawczego



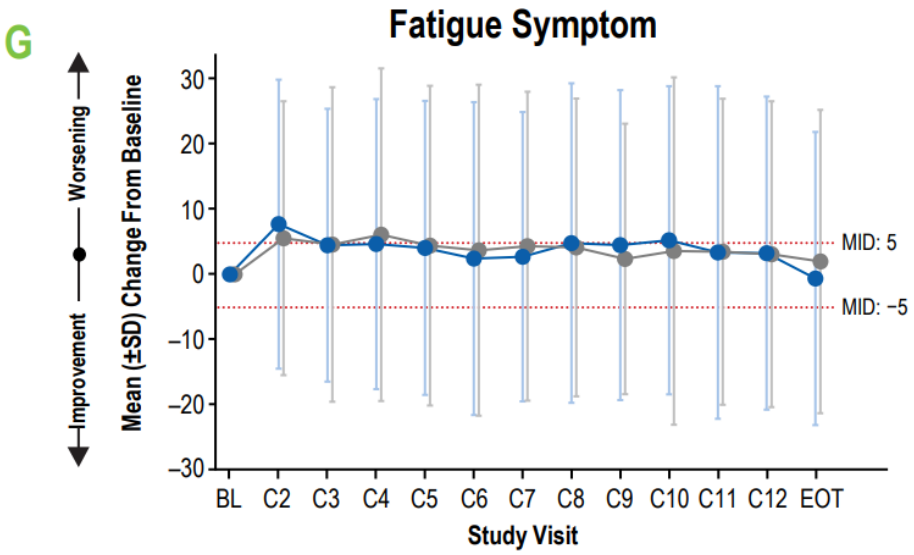
Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 5-10
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

Rysunek 21.
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w wynikach EORTC QLQ-C30 – podskala dotycząca funkcjonowania społecznego



Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 5-10
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

Rysunek 22.
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w wynikach EORTC QLQ-C30 – podskala dotycząca objawów zmęczenia

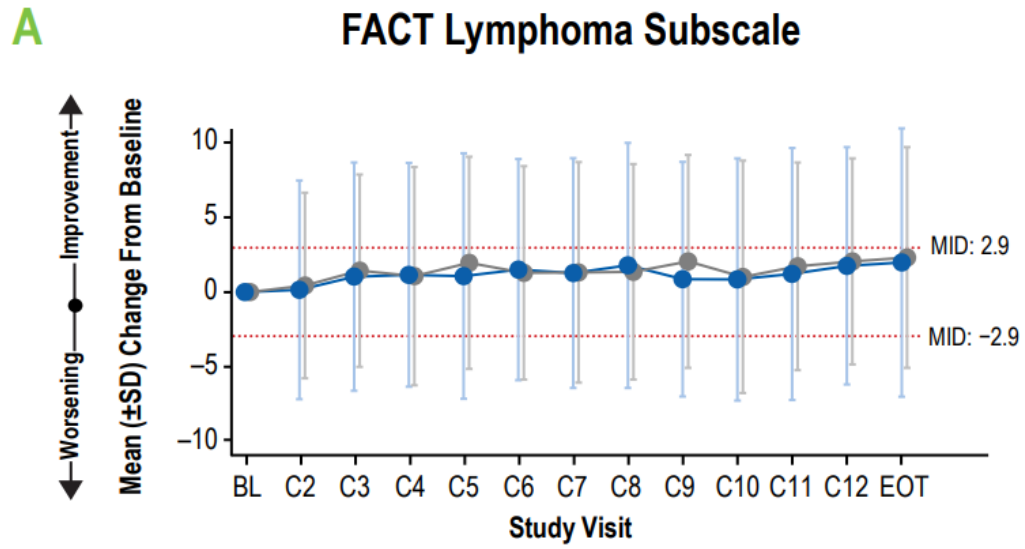


No. of patients													
Tafasitamab + len + R	266	240	233	223	223	216	211	191	190	174	157	146	131
Placebo + len + R	267	243	242	222	212	208	185	183	161	146	134	127	100

Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 5-10
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

FACT-Lym

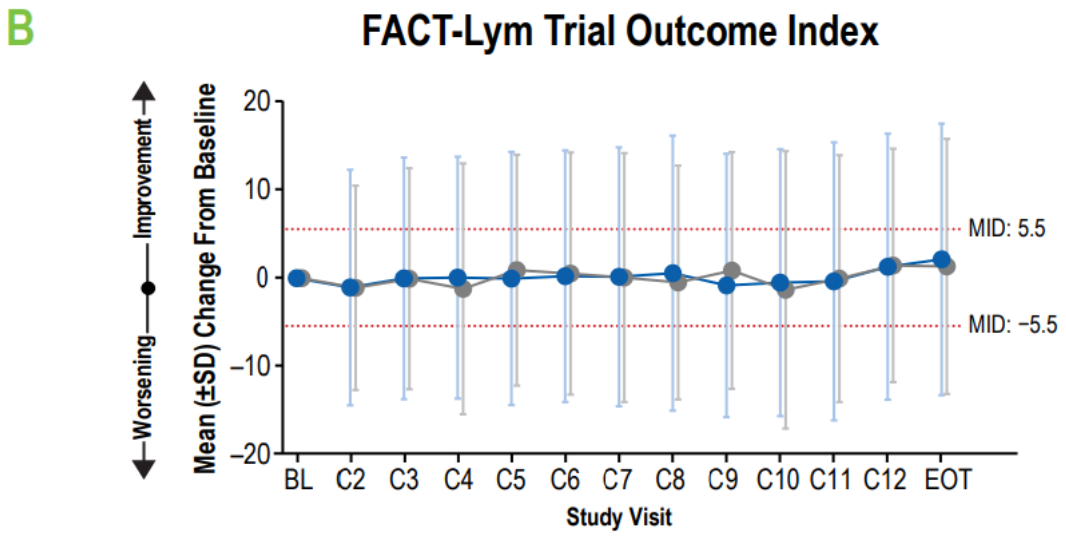
Rysunek 23.
Średnia zmiana względem wartości początkowej w wyniku dla podskali objawów i dolegliwości związanych z chłoniakiem (FACT Lymphoma Subscale)



No. of patients													
Tafasitamab + len + R	260	230	224	216	217	209	206	189	186	170	155	143	128
Placebo + len + R	264	233	232	212	208	201	180	178	161	144	131	124	97

Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 2,9-5,4
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

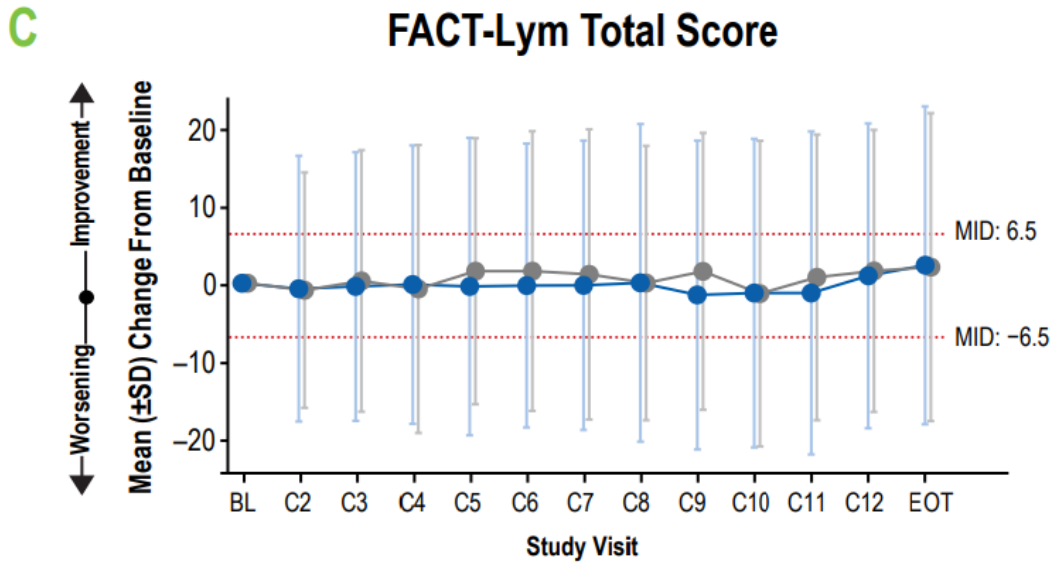
Rysunek 24.
Średnia zmiana względem wartości początkowej w wyniku dla złożonego wskaźnika wyników leczenia (FACT-Lym Trial Outcome Index)



No. of patients													
Tafasitamab + len + R	258	228	222	213	215	207	203	187	184	168	153	140	126
Placebo + len + R	262	231	229	210	206	198	177	177	158	141	126	121	94

Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 5,5-11
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

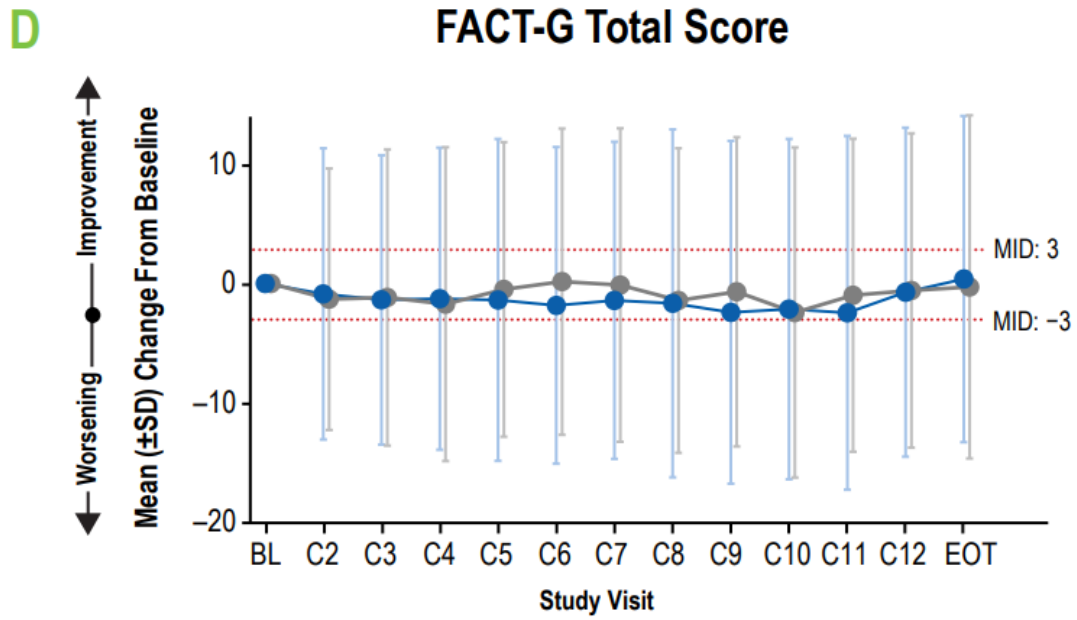
Rysunek 25.
Średnia zmiana względem wartości początkowej w całkowitym wyniku FACT-Lym



No. of patients													
Tafasitamab + len + R	258	228	222	213	215	207	203	187	184	168	153	140	124
Placebo + len + R	261	230	228	209	206	198	176	176	158	141	125	121	94

Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 6,5-11,2
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

Rysunek 26.
Średnia zmiana względem wartości początkowej w całkowitym wyniku FACT-G

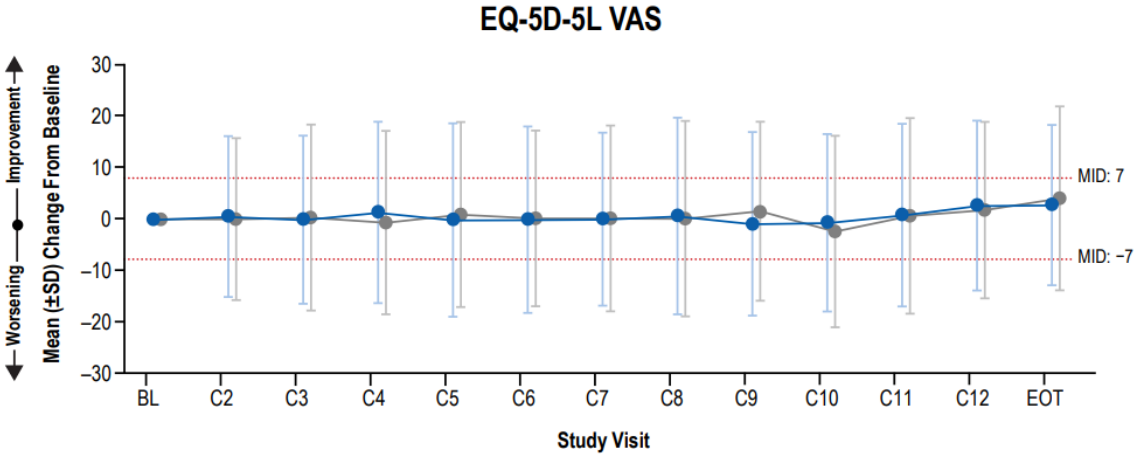


No. of patients													
Tafasitamab + len + R	259	229	223	214	216	209	205	188	185	169	154	141	126
Placebo + len + R	262	231	231	209	207	200	176	178	159	142	125	121	94

Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 3-7
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

EQ-5D-5L VAS

Rysunek 27.
Średnia zmiana względem wartości początkowej w wyniku EQ-5D-5L VAS



No. of Patients													
Tafasitamab + len + R	264	234	228	222	219	212	208	190	188	173	156	145	132
Placebo + len + R	264	236	236	214	210	202	181	179	159	142	132	126	101

Przerywane linie wskazują dolną granicę MID, dla której raportowany zakres wynosi 7-10
Źródło: *inMIND (ab Strati 2025)*

11.2. Strategia wyszukiwania

11.2.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – interwencja badana

Tabela 29.
Strategia wyszukiwania dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Medline przez Pubmed

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	follicular OR follicle OR "non Hodgkin" OR "non-Hodgkin" OR nodular OR "Brill-Symmers" OR "cleaved-cell" OR "cleaved cell" OR "mixed-cell" OR "mixed cell" OR "center cell" OR "center-cell"	290 690
	2	lympho* OR blastoma	5 005 023
	3	"FL" OR "NHL"	257 043
	4	(#1 AND #2) OR #3	382 512
Interwencja	5	"tafasitamab" OR "minjuvi" OR "monjuvi" OR "mor208" OR "mor00208" OR "mor-00208" OR "mor-208" OR "mor 00208" OR "mor 208" OR "xenp 5574" OR "xenp5574" OR "xmab 5574" OR "xmab5574"	136
Populacja i interwencja	6	#4 AND #5	45

Data wyszukiwania: 7.01.2026 r.

Tabela 30.
Strategia wyszukiwania dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Embase

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	follicular:ab,ti,kw OR follicle:ab,ti,kw OR 'non hodgkin':ab,ti,kw OR 'non-hodgkin':ab,ti,kw OR nodular:ab,ti,kw OR 'brill-symmers':ab,ti,kw OR 'cleaved-cell':ab,ti,kw OR 'cleaved cell':ab,ti,kw OR 'mixed-cell':ab,ti,kw OR 'mixed cell':ab,ti,kw OR 'center cell':ab,ti,kw OR 'center-cell':ab,ti,kw	315 550
	2	lympho*:ab,ti,kw OR blastoma:ab,ti,kw	1 234 948
	3	'fl':ab,ti,kw OR 'nhl':ab,ti,kw	86 965
	4	#1 AND #2	115 997
	5	#3 OR #4	169 282
Interwencja	6	'tafasitamab':ab,kw,ti,tn OR 'minjuvi':ab,kw,ti,tn OR 'monjuvi':ab,kw,ti,tn OR 'mor208':ab,kw,ti,tn OR 'mor00208':ab,kw,ti,tn OR 'mor-00208':ab,kw,ti,tn OR 'mor-208':ab,kw,ti,tn OR 'mor 00208':ab,kw,ti,tn OR 'mor 208':ab,kw,ti,tn OR 'xenp 5574':ab,kw,ti,tn OR 'xenp5574':ab,kw,ti,tn OR 'xmab 5574':ab,kw,ti,tn OR 'xmab5574':ab,kw,ti,tn	546
Populacja i interwencja	7	#5 AND #6	164
Ostateczny wynik	8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	113

Data wyszukiwania: 7.01.2026 r.

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza The Cochrane Library

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	follicular OR follicle OR "non Hodgkin" OR "non-Hodgkin" OR nodular OR "Brill-Symmers" OR "cleaved-cell" OR "cleaved cell" OR "mixed-cell" OR "mixed cell" OR "center cell" OR "center-cell"	18 766
	2	lympho* OR blastoma	51 969
	3	"FL" OR "NHL"	15 999
	4	(#1 AND #2) OR #3	19 517
Interwencja	5	"tafasitamab" OR "minjuvi" OR "monjuvi" OR "mor208" OR "mor00208" OR "mor-00208" OR "mor-208" OR "mor 00208" OR "mor 208" OR "xenp 5574" OR "xenp5574" OR "xmab 5574" OR "xmab5574"	68
Populacja i interwencja	6	#4 AND #5	36^

Data wyszukiwania: 7.01.2026 r.
^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (36)

11.2.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – interwencja badana, aktualizacja (lipiec 2026)

Tabela 32.
Strategia wyszukiwania dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Medline przez Pubmed, aktualizacja (lipiec 2026)

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	follicular OR follicle OR "non Hodgkin" OR "non-Hodgkin" OR nodular OR "Brill-Symmers" OR "cleaved-cell" OR "cleaved cell" OR "mixed-cell" OR "mixed cell" OR "center cell" OR "center-cell"	296 195
	2	lympho* OR blastoma	5 095 242
	3	"FL" OR "NHL"	278 338
	4	(#1 AND #2) OR #3	405 528
Interwencja	5	"tafasitamab" OR "minjuvi" OR "monjuvi" OR "mor208" OR "mor00208" OR "mor-00208" OR "mor-208" OR "mor 00208" OR "mor 208" OR "xenp 5574" OR "xenp5574" OR "xmab 5574" OR "xmab5574"	152
Populacja i interwencja	6	#4 AND #5	51
Aktualizacja	7	Filters applied: from 2026/1/7 - 2026/7/7	**7**

Data wyszukiwania: 7.07.2026 r.

Tabela 33.
Strategia wyszukiwania dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Embase, aktualizacja (lipiec 2026)

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	follicular:ab,ti,kw OR follicle:ab,ti,kw OR 'non hodgkin':ab,ti,kw OR 'non-hodgkin':ab,ti,kw OR nodular:ab,ti,kw OR 'brill-symmers':ab,ti,kw OR 'cleaved-cell':ab,ti,kw OR 'cleaved cell':ab,ti,kw OR 'mixed-cell':ab,ti,kw OR 'mixed cell':ab,ti,kw OR 'center cell':ab,ti,kw OR 'center-cell':ab,ti,kw	325 386
	2	lympho*:ab,ti,kw OR blastoma:ab,ti,kw	1 273 628
	3	'fl':ab,ti,kw OR 'nhl':ab,ti,kw	90 715
	4	#1 AND #2	120 308
	5	#3 OR #4	175 828
Interwencja	6	'tafasitamab':ab,kw,ti,tn OR 'minjuvi':ab,kw,ti,tn OR 'monjuvi':ab,kw,ti,tn OR 'mor208':ab,kw,ti,tn OR 'mor00208':ab,kw,ti,tn OR 'mor-00208':ab,kw,ti,tn OR 'mor-208':ab,kw,ti,tn OR 'mor 00208':ab,kw,ti,tn OR 'mor 208':ab,kw,ti,tn OR 'xenp 5574':ab,kw,ti,tn OR 'xenp5574':ab,kw,ti,tn OR 'xmab 5574':ab,kw,ti,tn OR 'xmab5574':ab,kw,ti,tn	633
Populacja i interwencja	7	#5 AND #6	201
Usunięcie duplikatów	8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	141
Aktualizacja	9	#8 AND [07-01-2026]/sd NOT [08-07-2026]/sd	**30**

Data wyszukiwania: 7.07.2026 r.

Tabela 34.
Strategia wyszukiwania dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza The Cochrane Library, aktualizacja (lipiec 2026)

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	follicular OR follicle OR "non Hodgkin" OR "non-Hodgkin" OR nodular OR "Brill-Symmers" OR "cleaved-cell" OR "cleaved cell" OR "mixed-cell" OR "mixed cell" OR "center cell" OR "center-cell"	19 336
	2	lympho* OR blastoma	53 832
	3	"FL" OR "NHL"	17 251
	4	(#1 AND #2) OR #3	20 903
Interwencja	5	"tafasitamab" OR "minjuvi" OR "monjuvi" OR "mor208" OR "mor00208" OR "mor-00208" OR "mor-208" OR "mor 00208" OR "mor 208" OR "xenp 5574" OR "xenp5574" OR "xmab 5574" OR "xmab5574"	77
Populacja i interwencja	6	#4 AND #5	42
Aktualizacja	7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2026 to Jul 2026	**5^**

Data wyszukiwania: 7.07.2026 r.
^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (5)

11.2.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – komparatory, aktualizacja (styczeń 2026)

Tabela 35.

[redacted]

[redacted]

Tabela 36.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 37.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.2.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – komparatory, aktualizacja (lipiec 2026)

Tabela 38.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 39.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 40.

[redacted]

[redacted]

11.2.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 41.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia^	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Tafasitamab	8
	Minjuvi	16
	Monjuvi	0
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Tafasitamab	1
	Minjuvi	1
	Monjuvi	0
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Tafasitamab	1
	Minjuvi	1
	Monjuvi	1
FDA (Food and Drug Administration) **http://www.fda.gov/default.htm**	Tafasitamab	15
	Minjuvi	0
	Monjuvi	14

Baza	Strategia^	Wynik
AEMS (FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard fo Drugs and Biologics) **https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis**	Tafasitamab	2
	Minjuvi	0
	Monjuvi	1
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(tafasitamab OR Minjuvi OR Monjuvi) AND ("Follicular Lymphoma")	10
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	(tafasitamab OR Minjuvi OR Monjuvi) AND ("Follicular Lymphoma")	10
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) https://www.gov.pl/web/urpl	Tafasytamab	0
	Minjuvi	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
^w Stanach Zjednoczonych produkt leczniczy dostępny jest pod nazwą handlową Monjuvi®, natomiast w Europie pod nazwą handlową Minjuvi®
Data wyszukiwania: 09.07.2026 r.

11.3. Opracowania wtórne

11.3.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 42.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Caracciolo 2026	Cook: 4/5 (brak strategii wyszukiwania) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza PubMed Baza Embase Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials Dodatkowo przeszukano bazy abstraktów i prezentacji z najważniejszychkonferencji naukowych Data przeszukania baz: styczeń 1998 r. – grudzień 2025 r.	Ocena schematów leczenia skojarzonego opartego na przeciwciałach anty-CD20 u chorych na R/R FL, określenie ich względnej skuteczności i bezpieczeństwa oraz identyfikację leków immunologicznych i celowanych, których zastosowanie w skojarzeniu z terapią anty-CD20 wiąże się z najkorzystniejszymi wynikami leczenia.	Do przeglądu włączono 6 publikacji (6 badań), w tym 1 badanie dla TAFA-R^2, spełniające kryteria PICOS w niniejszej analizie (badanie *inMIND*). <u>Wnioski:</u> TAFA-R^2 należy do najwyżej ocenianych schematów terapeutycznych w zakresie skuteczności, ustępując jedynie terapii EPKO-R^2. W analizie wykazano, że schematy leczenia EPKO-R^2 oraz TAFA-R^2 miały największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie poprawy OS, PFS oraz ORR, osiągając odpowiednio 100% i 83,3% w rankingu SUCRA. Jednocześnie w analizie bezpieczeństwa, ocenianej na podstawie częstości występowania SAE stopnia ≥3, schemat TAFA-R^2 uzyskał wartość 33,3% zajmując 5. miejsce w rankingu. Po wykluczeniu z analizy badania oceniającego schemat EPKO-R^2, które znacząco różniło się pod względem metodologicznym i charakterystyki populacji od pozostałych badań, schemat TAFA-R^2 stał się najwyżej ocenianą terapią, uzyskując 100% wartości SUCRA dla wszystkich głównych punktów końcowych skuteczności, tj. OS, PFS oraz ORR.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Ograniczenia: • **heterogeniczność populacji badanych** – różnice w zakresie wcześniejszej ekspozycji na RTX, oporności na RTX oraz wyjściowego ryzyka choroby mogły wpływać na wyniki porównań pośrednich; • **biologiczna heterogeniczność FL** – brak stratyfikacji chorych na podstawie wariantów genetycznych ogranicza możliwość dobrania spersonalizowanego leczenia; • **ograniczona ocena bezpieczeństwa** – analiza uwzględniała wyłącznie SAE stopnia ≥3, nie obejmując mniej nasilonych, ale klinicznie istotnych działań niepożądanych wpływających na jakość życia; • **ograniczenia rankingu SUCRA** – wysoka wartość SUCRA wskazuje pozycję w rankingu, jednak nie odzwierciedla bezpośrednio skali korzyści klinicznej wynikającej z leczenia.
Shen 2026	Cook: 4/5 (brak kryteriów wykluczenia; do krytycznej oceny włączonych badań użyto złego narzędzia[19]) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza PubMed; Baza Web of Science; Baza Scopus; Baza Embase; Baza Cochrane Library. Przeanalizowano również abstrakty konferencyjne publikowane przez ASCO, EHA oraz ASH. Ponadto ręcznie przeanalizowano bibliografię	Zebranie oraz porównanie dostępnych danych dotyczących skuteczności nowoczesnych terapii w celu identyfikacji strategii terapeutycznych zapewniających najlepsze wyniki leczenia w grupie chorych z R/R FL oraz POD24.	Do przeglądu włączono 15 publikacji naukowych oraz 6 abstraktów konferencyjnych (21 badań), w tym 1 badanie dla TAFA-R^2, spełniające kryterium PICOS w niniejszej analizie (badanie *inMIND*). Wnioski: Terapia TAFA-R^2 wykazała wysoką skuteczność u chorych z R/R FL oraz POD24, czyli w grupie chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. W analizowanym badaniu terapia ta pozwoliła uzyskać ORR na poziomie 79,3% oraz CR u 43,2% chorych. Co istotne wyniki te były wyraźnie lepsze niż w przypadku schematu R^2 (bez TAFA),

[19] Autorzy przeglądu do oceny jakości włączonych badań użyli nieodpowiedniej metody, jednakże ocenili i przeanalizowali błąd wynikający z utraty uczestników z badania oraz błąd wynikający ze stronniczego raportowania wyników

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		wszystkich włączonych publikacji. Data przeszukania baz: 01.01.2019 r. – 10.07.2025 r.		dla którego ORR był na poziomie ok. 70%, a odsetek CR wynosił ok. 32%. Dodatkowo terapia TAFA-R^2 nie tylko zwiększa odsetek głębokich odpowiedzi, ale również sprzyja ich dłuższemu utrzymywaniu się. Dodanie TAFA do standardowego schematu R^2 w badaniu *inMIND* wydłużyło medianę PFS z 11,5 mies. do 19,2 mies., co wskazuje na lepszą kontrolę choroby. Na tle innych nowoczesnych terapii TAFA-R^2 prezentuje się bardzo korzystnie. Chociaż terapie CAR-T pozostają najbardziej skuteczną opcją pod względem odsetka całkowitych remisji, a przeciwciała bispecyficzne osiągają nieco wyższe wskaźniki CR, TAFA-R^2 oferuje wysoką skuteczność bez konieczności stosowania złożonych procedur związanych z leczeniem komórkowym. <u>Ograniczenia:</u> • retrospektywny i obserwacyjny charakter analizy; • brak możliwości bezpośredniego porównania poszczególnych terapii; • potencjalny niekontrolowany błąd selekcji; • istotna heterogeniczność części analiz ORR i CR; • ograniczona dostępność terapii CAR-T i przeciwciał bispecyficznych, które są obecnie zatwierdzone dopiero po ≥2 wcześniejszych liniach terapii; • uwzględnienie chorych leczonych na różnych etapach choroby.

Skróty: ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ASH – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne; EHA – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne; SUCRA – pole pod skumulowaną krzywą rankingową

11.3.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych

Tabela 43.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Caracciolo 2026	*Shen 2026*
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Częściowo tak	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. *risk of bias*) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE	NIE
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	Częściowo tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. *publication bias*) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	NIE	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

11.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

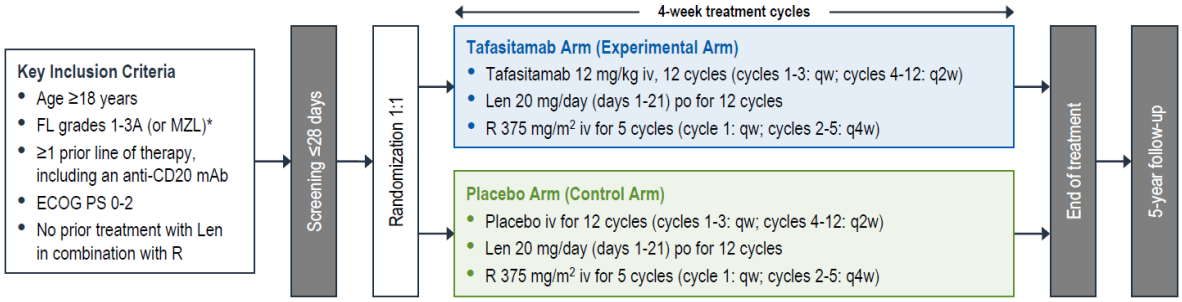
11.4.1. Badanie *inMIND*

Badanie inMIND (ab Sehn 2024, Sehn 2026)
METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III

Numer identyfikacyjny badania: NCT04680052;

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat badania



*ograniczona liczba chorych z MZL została włączona do badania, ale badanie nie było zaprojektowane pod kątem tej populacji; dane dotyczące chorych z MZL zostaną przedstawione osobno

Skróty: ECOG PS – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; FL – chłoniak grudkowy; iv – dożylnie; Len – lenalidomid; mAb – przeciwciało monoklonalne; MZL – chłoniak strefy brzeżnej; po – doustnie; qw – co tydzień; q2w – co 2 tygodnie; q4w – co 4 tygodnie; R – rytuksymab

Opis metody randomizacji: chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (TAFA-R^2) lub placebo w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (R^2) w stosunku 1:1, w oparciu o czynniki stratyfikacji obejmujące status POD24, oporność na wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-CD20 oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs ≥2). Chorzy zostali centralnie przydzielani do grup leczenia za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego, w celu ukrycia alokacji;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: uczestnicy, badacze oraz sponsor pozostali zaślepieni względem przydziału chorych do grupy leczenia, aż do analizy pierwotnej. Wlewy TAFA oraz PLC były przygotowywane w workach z solą fizjologiczną; worek infuzyjny oraz linie infuzyjne były zakrywane, aby ukryć barwę roztworu i tym samym uniemożliwić ujawnienie rodzaju leczenia podczas infuzji oraz przez cały okres trwania badania;

Opis utraty chorych z badania: spośród 548 zrandomizowanych chorych, z badania nie utracono żadnego chorego – wszyscy chorzy zostali uwzględnieni w analizach skuteczności i bezpieczeństwa.

Natomiast, spośród 548 zrandomizowanych chorych leczenie zakończyło łącznie 453 (82,7%) chorych, w tym:

- w grupie TAFA-R^2 spośród 273 chorych leczenie zakończyło łącznie 222 (81,3%) chorych. Zakończenie leczenia nastąpiło z powodu:
  - ukończenia leczenia zgodnie z protokołem – 146 chorych;
  - progresji choroby – 30 chorych;
  - wystąpienia zdarzeń niepożądanych – 24 chorych;
  - braku skuteczności – 7 chorych;
  - wycofania zgody na udział w badaniu – 7 chorych;
  - decyzji lekarza – 4 chorych;
  - zgonu – 2 chorych;
  - utraty z okresu obserwacji – 1 chory;
  - z innego powodu – 1 chory;
- w grupie R^2 spośród 275 chorych leczenie zakończyło łącznie 231 (84,0%) chorych. Zakończenie leczenia nastąpiło z powodu:

Badanie inMIND (ab Sehn 2024, Sehn 2026)
○ ukończenia leczenia zgodnie z protokołem – 118 chorych; ○ progresji choroby – 84 chorych; ○ wystąpienia zdarzeń niepożądanych – 15 chorych; ○ braku skuteczności – 5 chorych; ○ wycofania zgody na udział w badaniu – 5 chorych; ○ zgonu – 3 chorych; ○ z innego powodu – 1 chory; Ogólnie spośród 548 zrandomizowanych chorych z udziału w badaniu wycofało się łącznie 75 (13,7%) chorych, w tym: • w grupie TAFA-R^2 spośród 273 chorych wycofało się łącznie 29 (10,6%) chorych, w tym: ○ z powodu zgonu – 15 chorych; ○ z powodu wycofania zgody przez chorego – 11 chorych; ○ z powodu utraty z okresu obserwacji – 3 chorych • w grupie R^2 spośród 273 chorych wycofało się łącznie 46 (16,8%) chorych, w tym: ○ z powodu zgonu – 23 chorych (zgon jednego chorego został zgłoszony, ale nie został odnotowany w formularzu zakończenia badania); ○ z powodu wycofania zgody przez chorego – 19 chorych; ○ z powodu utraty z okresu obserwacji – 2 chorych ○ z innego powodu – 2 chorych. W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych chorych. W analizie bezpieczeństwa w grupie TAFA-R^2 uwzględniono jednego chorego więcej (274 chorych) w związku z omyłkowym podaniem TAFA, a w grupie R^2 3 chorych mniej (272 chorych), w związku z omyłkowym podaniem TAFA (1 chory), nieotrzymaniem leczenia z powodu potwierdzonej nadwrażliwości na rytuksymab (1 chory) oraz z powodu wycofania zgody przez chorego (1 chory). **Skala Jadad:** 5/5; **Rob2:** niskie ryzyko błędu; **Wyniki dla populacji ITT:** tak, dane przedstawiono dla populacji zgodnej z przypisanym leczeniem (pełny zestaw analityczny) oraz dla populacji bezpieczeństwa: • populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, przy czym grupy leczenia definiowano zgodnie z leczeniem przydzielonym w momencie randomizacji. • populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i byli analizowani zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem, niezależnie od leczenia przydzielonego w momencie randomizacji. **Klasyfikacja AOTMiT:** IIA; **Sponsor:** Incyte; **Liczba ośrodków:** 210 ośrodków (w tym ambulatoryjne poradnie hematologiczne, duże szpitale oraz ośrodki akademickie) z Europy, regionu Azji i Pacyfiku oraz Ameryki Północnej; **Okres obserwacji:** mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła ogółem 14,1 miesiąca, przy czym: • w grupie TAFA-R^2 mediana wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI: 11,8; 15,0), • w grupie R^2 mediana wyniosła 14,1 miesiąca (95% CI: 11,5; 15,0); W przypadku analizy zasadności kontynuacji badania dla OS mediana okresu obserwacji wyniosła 15,3 miesiąca, przy czym: • w grupie TAFA-R^2 mediana wyniosła 15,8 miesiąca (95% CI: 14,6; 16,9), • w grupie R^2 mediana wyniosła 14,6 miesiąca (95% CI: 13,0; 15,9); Pełna analiza dla OS jest planowana po 5 latach obserwacji; **Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy:** poziom istotności statystycznej wynosił 0,05, *superiority*; Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale: 3.10.1.2

Badanie inMIND (ab Sehn 2024, Sehn 2026)			
POPULACJA[20]			
Kryteria włączenia: • wiek ≥18 r.ż.; • histologicznie potwierdzony CD19+ i CD20+ chłoniak grudkowy stopnia 1-3a lub MZL[21]; • udokumentowany nawrót lub oporność po ≥1 wcześniejszej linii leczenia, w tym terapią przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 (≥4 dawki); • wynik w skali ECOG PS 0-2; • obecność mierzalnej choroby w badaniach obrazowych; • wskazania do leczenia choroby nawrotowej lub opornej; • w przypadku progresji choroby w czasie 24 mies. wymagane wykonanie nowych biopsji, w celu wykluczenia transformacji chłoniaka do bardziej agresywnej odmiany. **Kryteria wykluczenia:** • kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • wynik histopatologiczny wskazujący na inny nowotwór niż FL lub MZL lub kliniczne dowody transformacji chłoniaka; • wcześniejszy nowotwór inny niż hematologiczny; • niewydolność serca; • dodatni wynik HCV, przewlekłe zakażenie HBV lub HIV w wywiadzie; • aktywne zakażenie ogólnoustrojowe; • niekontrolowana choroba współistniejąca; • zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniaka; • przewidywana długość życia <6 miesięcy; • jakakolwiek ogólnoustrojowa terapia przeciwchłoniakowa i/lub terapia eksperymentalna w czasie 28 dni przed rozpoczęciem cyklu 1; • wcześniejsze stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem.			
Dane demograficzne			
Parametr		**TAFA-R²**	**R²**
Liczba chorych		273	275
Wiek, mediana (zakres) [lata]		64,0 (36; 88)	64,0 (31; 85)
Wiek, n (%)	**≥65 r.ż.**	136 (49,8)	136 (49,5)
	≥75 r.ż.	54 (19,8)	54 (19,6)
Mężczyźni, n (%)		150 (54,9)	149 (54,2)
Rasa, n (%)	**Biała**	219 (80,2)	219 (79,6)
	Czarna lub afroamerykańska	1 (0,4)	0 (0,0)
	Azjatycka	40 (14,7)	42 (15,3)
	Nie zgłoszono	11 (4,0)	10 (3,6)
	Inna	2 (0,7)	4 (1,5)
Grupa etniczna, n(%)	**Latynosi**	31 (11,4)	24 (8,7)
	Inna niż Latynosi	228 (83,5)	226 (82,2)
	Nie zgłoszono	11 (4,0)	23 (8,4)

[20] Przedstawiono kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia, pełny opis kryteriów dostępny jest w protokole badania
[21] do badania włączono ograniczoną liczbę chorych z MZL, jednak nie było ono zaplanowane z odpowiednią mocą statystyczną dla tej populacji

Badanie inMIND (ab Sehn 2024, Sehn 2026)			
	Nieznane	3 (1,1)	2 (0,7)
Czas od momentu rozpoznania FL, mediana (zakres) [lata]		5,2 (0; 34)	5,5 (1; 33)
ECOG PS, n (%)	0	181 (66,3)	192 (69,8)
	1	85 (31,1)	75 (27,3)
	2	7 (2,6)	8 (2,9)
	1-2	92 (33,7)	83 (30,2)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	Tak	88 (32,2)	91 (33,1)
	Nie	169 (61,9)	162 (58,9)
	Nieustalone	3 (1,1)	13 (4,7)
	Brak danych	13 (4,8)	9 (3,3)
Stopień wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)	I-II	52 (19,0)	50 (18,2)
	III-IV	221 (81,0)	225 (81,8)
Stopień FL, n (%)	1 lub 2	203 (74,4)	203 (73,8)
	3A	67 (24,5)	71 (25,8)
Objawy B, n (%)		63 (23,1)	67 (24,4)
Wynik FLIPI, n (%)	0-1	57 (20,9)	57 (20,7)
	2	79 (28,9)	67 (24,4)
	3-5	137 (50,2)	150 (54,5)
	Brak danych	0 (0,0)	1 (0,4)
Spełnione kryteria GELF na początku badania, n (%)		222 (81,3)	232 (84,4)
Rozpoznanie FL potwierdzone przez centralny zespół patomorfologów, n (%)		256 (93,8)	251 (91,3)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)		1,0 (1; 7)	1,0 (1, 10)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	1	147 (53,8)	153 (55,6)
	2	66 (24,2)	71 (25,8)
	3	39 (14,3)	30 (10,9)
	≥4	21 (7,7)	21 (7,6)
Czas od ostatniego leczenia FL, n (%)	≤2 lata	147 (53,8)	157 (57,1)
	>2 lata	126 (46,2)	118 (42,9)
POD24, n (%)		85 (31,1)	88 (32,0)
Stwierdzony nawrót lub oporności na ostatnie leczenie, n (%)	Nawrót	148 (54,2)	164 (59,6)
	Oporność	112 (41,0)	97 (35,3)
	Nieokreślony	13 (4,8)	14 (5,1)
Oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20, n (%)		118 (43,2)	115 (41,8)
Uprzednie ogólnoustrojowe schematy leczenia onkologicznego, n (%)	Antracykliny	161 (59,0)	167(60,7)
	Terapia anty-CD20 + CHOP	151 (55,3)	161 (58,5)
	BEN w monoterapii lub w skojarzeniu	114 (41,8)	101 (36,7)
	Monoterapia anty-CD20	54 (19,8)	51 (18,5)

Badanie inMIND (ab Sehn 2024, Sehn 2026)			
	Monoterapia anty-CD20 jako jedyne wcześniejsze leczenie	26 (9,5)	19 (6,9)
	Terapia anty-CD20 + CVP	30 (11,0)	43 (15,6)
	Chemioterapia + ASCT	19 (7,0)	23 (8,4)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

- tafasytamab w dawce 12 mg/kg podawany w infuzji dożylnej w cyklu 1. do 3. w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, a od cyklu 4. do 12. w dniach 1. i 15. każdego cyklu;
- lenalidomid w dawce 20 mg/dzień doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, od cyklu 1. do cyklu 12;
- rytuksymab w dawce 375 mg/m² dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklu, a od cyklu 2. do 5. w dniu 1. każdego cyklu;

Interwencja kontrolna:

- placebo podawane w infuzji dożylnej w cyklu 1. do 3. w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, a od cyklu 4. do 12. w dniach 1. i 15. każdego cyklu;
- lenalidomid w dawce 20 mg/dzień doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, od cyklu 1. do cyklu 12;
- rytuksymab w dawce 375 mg/m² dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklu, a od cyklu 2. do 5. w dniu 1. każdego cyklu;

Redukcja dawki TAFA/PLC lub rytuksymabu nie była dozwolona.

Przerwy w podawaniu lub całkowite przerwanie leczenia mogą nastąpić w przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją, reakcji alergicznych, zakażeń, gorączki neutropenicznej lub toksyczności hematologicznej o ciężkim nasileniu. Opóźnienie podania TAFA/PLC jest dopuszczalne przez maksymalnie 2 dni. Jeśli opóźnienie przekroczy 2 dni, dawkę TAFA/PLC należy całkowicie pominąć, a kolejna zaplanowana dawka powinna zostać podana zgodnie z harmonogramem (np. jeśli infuzja zostanie pominięta w dniu 8., następna dawka zostanie podana w dniu 15.).

Modyfikacje dawkowania rytuksymabu nie są wymagane, chyba że są klinicznie uzasadnione zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz obowiązującymi wytycznymi.

Dozwolone było czasowe przerwanie lub zmniejszenie dawki lenalidomidu. Dostosowanie dawki lenalidomidu było przeprowadzane zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Leczenie wspomagające:

Po przeprowadzeniu badania PET/CT w fazie przesiewowej w celu początkowej oceny choroby, jakakolwiek radioterapia, w tym radioterapia o ograniczonym polu, nie jest dozwolona.

Immunoglobuliny jako leczenie wspomagające podano 37 z 274 chorych (13,5%) otrzymujących TAFA-R^2 oraz 23 z 272 chorych (8,5%) otrzymujących R^2, zgodnie ze standardowymi protokołami obowiązującymi w ośrodku badacza.

Zgodnie protokołem badania chorzy mogli ponadto stosować kortykosteroidy przyjęte w czasie 3 tyg. przed podpisaniem zgody na udział w badaniu oraz kontynuować przyjmowanie leków, które otrzymywali w czasie badania przesiewowego.

Uczestnicy badania mogą otrzymywać leki, które są medycznie uzasadnione i stanowią standard opieki w leczeniu objawów oraz chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc. Uczestnicy mogą również otrzymywać leczenie mające na celu łagodzenie działań niepożądanych leczenia badanego, zgodnie z oceną kliniczną, jak również najlepszą opiekę wspomagającą zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danym ośrodku.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie wolne od progresji;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi;
- czas do następnej terapii;

Badanie inMIND (ab Sehn 2024, Sehn 2026)
• jakość życia; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • wartości stężenia IgG, IgA i IgM w surowicy; • dane prezentowane łącznie dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu.

11.4.2. Badania włączone do ITC

11.4.2.1. Metodyka

Tabela 44.

[redacted]

[redacted]

Tabela 45.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.4.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Tabela 46. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.4.2.3. Dane demograficzne

Tabela 47.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 48.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.4.2.4. Dawkowanie interwencji

Tabela 49.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.4.3. Definicje punktów końcowych

11.4.3.1. Badanie *inMIND*

Tabela 50.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy – badanie *inMIND*

Punkt końcowy	Definicja
Skuteczność	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Przeżycie wolne od progresji ocenianie przez badacza w populacji FL stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast PFS ocenione przez badacza w populacji ogółem (FL i MZL) stanowiło kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *inMIND.* PFS w populacji FL oraz ogółem ocenione przez niezależny komitet ekspertów stanowiło dodatkowy punkt końcowy badania *inMIND.* PFS zostało zdefiniowane jako czas, od randomizacji do pierwszego udokumentowanego postępu choroby, nawrotu lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny z zastosowaniem kryteriów *Lugano 2014.*
	Kierunek zmian: Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie. **Istotność kliniczna:** wybór PFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego umożliwia wcześniejsze potwierdzenie skuteczności leczenia, co przekłada się na krótszy czas trwania badania oraz możliwość włączenia mniejszej liczby chorych [Władysiuk 2014]. PFS stanowi surogatowy punkt końcowy, który pozwala ocenić potencjalne korzyści kliniczne terapii. Ponieważ w analizie PFS uwzględnia się również zgony, wskaźnik ten może wykazywać korelację z całkowitym przeżyciem [FDA 2018]. Obiektywny charakter PFS niezależny od wpływu kolejnych lub alternatywnych terapii, a także szybsze uzyskanie wyników w porównaniu z OS stanowi zaletę tego punktu końcowego. W sytuacjach, gdy OS nie pozwala na uchwycenie krótkoterminowych, przyrostowych zmian, PFS daje taką możliwość [Delgado 2021].
Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie całkowite oceniane w populacji FL stanowiło kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, OS zostało zdefiniowane jako czas, jaki upłynął od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.
	Kierunek zmian: Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie. **Istotność kliniczna:** ocena OS jest często złotym standardem wśród punktów końcowych w onkologicznych badaniach klinicznych. OS koncentruje się na chorym, jest łatwy w pomiarach i cechuje się skończonością (ostatecznym punktem czasowym jest zgon chorego), obiektywnością oraz niskim prawdopodobieństwem stronniczości badacza. Jednakże ten punkt końcowy wymaga długotrwałej obserwacji a na obserwowane wyniki w badaniu może wpływać zgony z przyczyn innych niż nowotwór (punkt końcowy definiowany często jako czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny). Pomimo ograniczeń OS pozostaje preferowanym punktem końcowym w onkologicznych badaniach klinicznych [Delgado 2021, AoMS 2017, Kilickap 2018].

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź na leczenie	Ocena (przez badacza) wskaźnika całkowitej odpowiedzi PET (PET-CR) w populacji chorych FL wykazujących wysokie wychwytywanie FDG definiowanej jako odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź metaboliczną w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia zgodnie z klasyfikacją Lugano wśród chorych z dodatnim wynikiem badania PET w momencie rozpoczęcia badania stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Ocena (przez badacza) wskaźnika PET-CR w populacji ogólnej wykazującej wysokie wychwytywanie FDG stanowiła inny drugorzędowy punkt końcowy. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) na leczenie definiowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli CR lub PR zgodnie z klasyfikacją Lugano w dowolnym momencie badania, ale przed pierwszym osiągnięciem PD i przed rozpoczęciem/w momencie rozpoczęcia nowego leczenia przeciwchłoniakowego. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie porównano i przeanalizowano w taki sam sposób, jak wskaźnik PET-CR w populacji FL wykazującej wysokie wychwytywanie FDG. Ocenie poddano również częstość występowania SDi, PD.
	Kierunek zmian: Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) tym wyższa skuteczność leczenia. Im niższa częstość występowania PD tym wyższa skuteczność leczenia. Interpretacja SDi zależy od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD). **Istotność kliniczna:** Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie stanowi bezpośrednią miarę aktywności przeciwnowotworowej leku, którą można ocenić w jednoramiennych badaniach klinicznych, szczególnie u chorych z nowotworami opornymi na leczenie, gdy brak jest dostępnych opcji terapeutycznych. Należy podkreślić, że stabilna choroba nie powinna być uwzględniana jako element ORR [Delgado 2021, FDA 2018]. W praktyce klinicznej całkowity odsetek odpowiedzi pozostaje jednym z najczęściej stosowanych surogatowych punktów końcowych w ocenie leków przeciwnowotworowych, zwłaszcza w sytuacjach, gdy rozważane jest ich dopuszczenie do obrotu w trybie przyspieszonym [Delgado 2021, AoMS 2017, Kilickap 2018].
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (oceniany przez badacza oraz niezależny komitet ekspertów), stanowiący dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy definiowano jako czas od pierwszej odpowiedzi guza (CR lub PR wg kryteriów Lugano) do momentu pierwszego udokumentowanego postępu choroby, nawrotu lub zgonu chorego z jakiejkolwiek przyczyny w populacji chorych którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź. Oszacowano medianę czasu trwania DoR metodą Kaplana-Meiera i jej 95% przedział ufności dla każdej grupy terapeutycznej dla chorych, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź. Czas trwania odpowiedzi przeanalizowano dla populacji FL i populacji ogólnej.
	Kierunek zmian: Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie. **Istotność kliniczna:** Czas trwania odpowiedzi jest powszechnie stosowanym drugorzędowym punktem końcowym skuteczności we wczesnych fazach badań klinicznych w onkologii, gdy ORR jest pierwszorzędowym punktem końcowym [Weber 2022]. FDA wskazuje na znaczenie DoR w kontekście oceny korzyści klinicznych w terapiach onkologicznych, szczególnie gdy dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne [FDA 2018].
Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT)	Analizy eksploracyjne obejmowały (oceniany przez badacza) czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej definiowany jako czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej z dowolnej przyczyny (w tym PD, toksyczności leczenia i preferencji chorych) lub zgonu chorego z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności które nastąpiło wcześniej.

Punkt końcowy	Definicja
	Chorzy, którzy nie rozpoczęli nowej terapii przeciwnowotworowej lub nie zmarli przed DCO, zostali wykluczeni z badania w dniu ostatniej wizyty przed DCO.
	Kierunek zmian: Im dłuższy czas TTNT tym wyższa skuteczność leczenia. **Istotność kliniczna:** TTNT jest istotnym punktem końcowym w chorobach nieuleczalnych o niskim stopniu zaawansowania, a szczególnie dla chorych, którzy będą wymagać wielu interwencji terapeutycznych w celu wydłużenia przeżycia [Delgado 2021].

Jakość życia	Ocena jakości życia stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz FACT-Lym.
	EORTC QLQ-C30
	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z:
	• 5 skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne);
	• 3 skal dotyczących objawów (zmęczenie, ból, nudności/wymioty);
	• skali ogólnego stanu zdrowia;
	• 6 pojedynczych pozycji (zaparcia, biegunka, zaburzenia snu, duszność, zaburzenia apetytu, sytuacja finansowa).
	Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 100.
	EQ-5D-5L
	Jakość życia według kwestionariusza EQ-5D-5L została oceniona na 5 stopniowej skali (brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy, niemożność wykonania/ekstremalne problemy), obejmującej 5 zagadnień: mobilność, zwykłe czynności, samoopieka, ból/dyskomfort, lęk/depresja.
	Ogólna jakość życia została oceniona przez chorych na podstawie skali VAS w zakresie od 0 (najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia).
	FACT-Lym
	Kwestionariusz FACT-Lymphoma obejmuje 42 pozycje oceniane w 5-punktowej skali Likerta, zgrupowane w 5 podskalach:
	• obejmujących 7 pozycji ocenianych w skali od 0 do 4 pkt. Zakres pkt. od 0 do 28 skali:
	  ○ dobrego samopoczucia fizycznego;
	  ○ dobrego samopoczucia społecznego/rodzinnego;
	  ○ samopoczucia funkcjonalnego;
	• samopoczucia emocjonalnego obejmującej 6 pozycji ocenianych w skali od 0 do 4 pkt. Zakres pkt. od 0 do 24;
	• dotyczącej chłoniaka obejmującej 15 pozycji. Zakres pkt. od 0 do 60.
	Podsumowanie punktów przeprowadzono zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

	Kierunek zmian: • **EORTC QLQ-C30:** podskala funkcjonowania oraz globalnej oceny QoL – wyższy wynik oznacza lepsza jakość życia i skuteczniejsze leczenie, natomiast w podskali objawów: niższy wynik oznacza lepszą jakość życia i skuteczniejsze leczenie [Leppert 2014].

Punkt końcowy	Definicja

	• **EQ-5D-5L:** Δ >0 oznacza poprawę (lepszą jakość życia);
	• **FACT-Lym (LymS, TOI, FACT-G, FACT-Lym):** Δ >0 oznacza poprawę/ **Poszczególne objawy wg LymS:** Δ <0 oznacza poprawę (lepszą jakość życia).
	Istotność kliniczna: w badaniu *inMIND* jako konserwatywny próg zastosowano dolną granicę wcześniej ustalonych zakresów MID dla:
	• **EORTC QLQ-C30:** zakres 5-10;
	• **EQ-5D-5L:** zakres 7-10;
	• **FACT-Lym:**
	  • 2,9-5,4 dla wyniku wg FACT-LymS;
	  • 5,5-11,0 dla wyniku wg wskaźnika TOI;
	  • 3,0-7,0 dla całkowitego wyniku wg FACT-G;
	  • 6,5-11,2 dla całkowitego wyniku wg FACT Lym [inMIND (ab Strati 2025)].

Profil bezpieczeństwa	
Bezpieczeństwo	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. **Związek z badanym lekiem**: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. **Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. *severity*)**: • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. **Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. *seriousness*)** definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);

Punkt końcowy	Definicja
	• umiarkowane; • łagodne. TEAE – są to zdarzenia niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.
	Kierunek zmian: Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. **Istotność kliniczna:** Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2025]

Skróty: CTCAE – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych; GCP – dobra praktyka kliniczna; TEAE – zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia

11.4.3.2. Badania włączone do ITC

Tabela 51.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.4.4. Wyniki skuteczności z badań włączonych do ITC

Tabela 52.

[redacted]

Tabela 53.

[redacted]

11.4.5. Ocena jakości informacji

11.4.5.1. Badanie *inMIND*

Tabela 54.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *inMIND*, wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	*inMIND*
1.1	Czy przydział do grup (ang. *allocation sequence*) był losowy?	Tak
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	Tak
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	Nie
Ocena RoB		**Niskie ryzyko**
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	Nie
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	Nie
2.3	*Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d* Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	*Jeśli w 2.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak* Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	*Jeśli w 2.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d* Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Tak
2.7	*Jeśli w 2.6 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d* Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		**Niskie ryzyko**
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	Tak
3.2	*Jeśli w 3.1 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d* Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d
3.3	*Jeśli w 3.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie* Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d
3.4	*Jeśli w 3.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d* Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		**Niskie ryzyko**
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	Nie
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	Nie

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	*inMIND*
4.3	*Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d* Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	Nie
4.4	*Jeśli w 4.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d* Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	*Jeśli w 4.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d* Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		**Niskie ryzyko**
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	Tak
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	Nie
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	Nie
Ocena RoB		**Niskie ryzyko**
Ogólna ocena RoB		**Niskie ryzyko**

11.4.5.2. Badania włączone do ITC

Tabela 55.

[redacted]

Tabela 56.

[redacted]

11.5. Skale oceny jakości badań

Tabela 57.
Kryteria Cook

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

Tabela 58.
Skala AMSTAR 2

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

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

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 59.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 60.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	*Badanie 1*	*Badanie 2*	*Badanie 3*
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. *risk of bias arising from the randomization process*)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. *allocation sequence*) był losowy?			
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?			
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. *risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]*)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	*Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d* Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?			
2.4	*Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT* Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?			
2.5	*Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d*			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	*Badanie 1*	*Badanie 2*	*Badanie 3*
	Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?			
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?			
2.7	*Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d* Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?			
	Ocena RoB			
	Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. *risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]*)			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	*Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d* Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?			
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?			
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?			
2.6	*Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d* Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?			
	Ocena RoB			
	Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. *risk of bias due to missing outcome data*)			
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?			
3.2	*Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d* Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?			
3.3	*Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN* Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?			
3.4	*Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d* Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	*Badanie 1*	*Badanie 2*	*Badanie 3*
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. *risk of bias in measurement of the outcome*)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?			
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?			
4.3	*Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d* Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?			
4.4	*Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d* Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
4.5	*Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d* Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany ze stronniczym raportowaniem wyników (ang. *risk of bias in selection of the reported result*)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?			
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?			
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?			
Ocena RoB				
Ogólna ocena RoB				

Źródło: *Stern 2019*

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 61.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii[1]

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

[1] Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;
[2] Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial,* RCT;
[3] Kontrolowana próba kliniczna;
[4] Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
[5] Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

11.6. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 62.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 63.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		

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

Tabela 64.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań	Tak, rozdział 3.4, 3.4.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 4, 5, 6, 11.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2, 3.6.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4.1, 3.5.1, 11.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.4.3, 3.5.3, 14.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 11.3
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 11.3
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 11.3
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 11.3
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 11.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 11.3
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 11.3
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 11.3
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 4, 5, 6, 11.1
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 7

12. Spis tabel

13. Spis rysunków

14. Bibliografia

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

14.1.1. SLR dla interwencji badanej

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Caracciolo 2026	Caracciolo D., Lombardo M.R., Reitano G. i in., Clinical outcomes of the chemo-free approach in relapsed/refractory follicular lymphoma: A network meta-analysis, Br J Haematol. 2026; 00:1–13
Shen 2026	Shen J., Zhang J., Zhu Z. i in., Treatment and survival outcomes for patients with follicular lymphoma and POD24: a systematic review and meta-analysis, Blood Advances 2026; 10(7):2495-2505
Badania pierwotne włączone do analizy	
inMIND (ab Sehn 2024)	Sehn L.H., Luminari S., Scholz C.W., et al. Tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: results from a phase 3 study (inMIND). Blood. 2024;144(suppl 2):LBA-1
inMIND (ab Strati 2025)	Strati P., Poh C., Trněný M., et al. Quality of life (QoL) outcomes with tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (R/R FL): results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled, international, multicenter study (inMIND), Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2025;25(suppl 1):S824
inMIND (ab Gopal 2025)	Gopal A., Trneny M., Sehn L. i in. Phase 3 study (inMIND) of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: Clinical characteristics and outcomes of patients receiving second-line treatment, Blood 2025 ; 146 :1819-1820
inMIND (ab Huebel 2025)	Huebel K., Strati P., Sehn L. i in. Phase 3 study (inMIND) of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: Clinical characteristics and outcomes of high-risk patients, Blood 2025; 146 :5367-5368
inMIND (ab Poh 2025)	Poh C., Hernandez-Ilizaliturri F., Trneny M. i in. Phase 3 study (inMIND) of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: Clinical characteristics and outcomes by age, Blood 2025 ; 146 :3582-3583
inMIND (Sehn 2026)	Sehn L.H., Hübel K., Luminari S., i in., Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2026;407(10524):133-146
Materiały poufne otrzymane od Wnioskodawcy	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[redacted]	[redacted]
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2026	European database of suspected adverse drug reaction reports, tafasitamab, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 09.07.2026)
ChPL Minjuvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi®
EPAR 2025	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report MINJUVI, Procedure No. EMA/VR/0000255975
FDA 2025	The U.S. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use MONJUVI safely and effectively. See full prescribing information for MONJUVI. Revised: 6/2025
AEMS 2026	FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard for Drugs and Biologics, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis (data dostępu: 09.07.2026)
WHO UMC 2026	World Health Organisation central database of suspected adverse drug reactions, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 09.06.2026)

14.1.1. SLR dla komparatorów – badania włączone do ITC

[redacted]

[redacted]

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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
inMIND (ab Trneny 2025)	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników niż prezentowane w publikacji pełnotekstowej.	Trněný M., Luminari S., Scholz C., i in., Tafasitamab (TAFA) plus lenalidomide (LEN) and rituximab (R) for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (R/R FL): results from the phase 3 inMIND study. HemaSphere. 2025;9(suppl 1):300-303
inMIND (ab Sehn 2025)	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników niż prezentowane w publikacji pełnotekstowej.	Sehn L.H., Hübel K., Luminari S., i in., Outcomes from the phase 3 inMIND study of tafasitamab (TAFA) plus lenalidomide (LEN) and rituximab (R) for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL). Hematol Oncol. 2025;43(suppl 3)
Jurczak 2018	Niewłaściwa interwencja	Interwencja stosowana niezgodnie z zapisami ChPL. W badaniu TAFA podawano w monoterapii.	Jurczak W., Zinzani P.L., Gaidano G., i in., Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma, Ann Oncol. 2018;29(5):1266-1272

14.1. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Aaronson 1993	Aaronson N., Ahmedzai S., Bergman B. i in. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993 Mar 3;85(5):365-76.
AoMS 2017	Looking to the future: oncology endpoints, Summary report of a joint workshop held on of 3 July 2017 by the Academy of Medical Sciences and the Association of the British Pharmaceutical Industry
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
AOTMiT 2019	AOTMiT, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019
APD Minjuvi®	Analiza problemu decyzyjnego, Minjuvi® (tafasytamab) stosowany u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2026

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2025	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 6.0 Published, https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events (data dostępu: 10.07.2026)
Delgado 2021	Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. Am J Cancer Res. 2021 Apr 15;11(4):1121-1131
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, 1-19
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated 2024). Cochrane, 2024. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 09.07.2026 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Kilickap 2018	Kilickap S., Demirci U., Karadurmus N. i in., Endpoints in oncology clinical trials, JBUON 2018; 23 (Suppl 1): S1-S6
Leppert 2014	Leppert W., Forycka M., de Walden-Gałuszko K., Majkowicz M., Buss T., Ocena jakości życia u chorych na nowotwory – zalecenia dla personelu oddziałów onkologicznych i medycyny paliatywnej, Psychoonkologia 2014, 1: 17–29
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.
Phillippo 2016	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., NICE DSU TSD 18: Methods for Population–Adjusted Indirect Comparisons in Submissions To NICE. (Technical Support Documents). NICE Decision Support Unit.
Phillippo 2018	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., Methods for Population–Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. Med Decis Making. 2018;38(2):200–11
Porreca 2024	Porreca A., Nicola M., Lucarelli G. i in. Time to progression is the main predictor of survival in patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer: Results from a machine learning-based analysis of a large multi-institutional database. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2024; 42: 69.e17−69.e25
PRISMA 2020	The PRISMA 2020 flow diagram https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram (data dostepu: 10.07.2026 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C.,.Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Sterne 2019	Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., i in., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898 https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool (data dostepu: 10.07.2026 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Thieblemont 2022	Thieblemont C., Phillips T., Ghesquieres H. i in., Subcutaneous Epcoritamab in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Pivotal Results from the Phase 2 EPCORE NHL-1 Trial, AJH 2022; 97 (S3): S31-S32
Tolcher 2009	Tolcher A. Stable Disease Is a Valid End Point in Clinical Trials. The Cancer Journal • Volume 15, Number 5, September/October 2009
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Weber 2022	Weber H.J., Corson S., Li J., Mercier F. i in., Industry Working Group on Estimands in Oncology. Duration of and time to response in oncology clinical trials from the perspective of the estimand framework, Pharm Stat. 2023 Oct 2
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(3): 138–145