



IGNORANTIA NOCET

Polivy[®] (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 13.04.2021 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 90/111

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

W dniu 13.04.2021 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.8.2021.MPo.3. Pierwotnie analiza została zakończona 17.08.2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis przeglądu systematycznego; • Kontrola obliczeń; • Podsumowanie wyników; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opis ograniczeń; • Dyskusja.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Ocena jakości informacji; • Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Definicje punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola obliczeń.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	22
2. Metodyka.....	22
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Etap I i II przeglądu	24
3.1.1. Źródła danych	24
3.1.2. Selekcja odnalezionych badań.....	25
3.1.3. Ocena jakości badań.....	25
3.1.4. Strategia wyszukiwania	26
3.1.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.1.6. Badania włączone	30
3.2. III etap (porównanie z piksantronem)	53
3.2.1. Źródła danych	53
3.2.2. Selekcja odnalezionych badań.....	54
3.2.3. Strategia wyszukiwania	54
3.2.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	55
3.2.5. Badania włączone	56
3.3. Ekstrakcja danych.....	60
3.4. Ocena jakości informacji	61

3.5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	63
3.6. Ocena skuteczności POL+BR względem BR na podstawie randomizowanego badania GO29365.....	66
3.6.1. Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii	66
3.6.2. Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	75
3.6.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	78
3.6.4. Przeżycie wolne od progresji choroby	80
3.6.5. Przeżycie całkowite	89
3.6.6. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia	96
3.7. Ocena bezpieczeństwa POL+BR względem BR na podstawie randomizowanego badania GO29365.....	97
3.7.1. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu.....	98
3.7.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	98
3.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	100
3.7.3. Zdarzenia niepożądane.....	104
3.7.4. Transfuzje	112
3.7.5. Leczenie wspomagające	112
3.8. Ocena skuteczności terapii POL+BR na podstawie badań obserwacyjnych.....	114
3.8.1. Odpowiedź na leczenie	114
3.8.2. Przeżycie wolne od progresji choroby	117
3.8.3. Przeżycie całkowite	122
3.9. Ocena bezpieczeństwa terapii POL+BR na podstawie badań obserwacyjnych	126

3.9.1. Zgon z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych	126
3.9.2. Zdarzenia niepożądane.....	127
3.9.3. Kolejna/dodatkowa terapia	129
3.9.4. Hospitalizacja.....	131
3.10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	132
3.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	133
3.11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	133
3.11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2019	140
3.11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	149
4. Ograniczenia.....	151
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	154
6. Dyskusja	169
7. Załączniki.....	181
7.1. Ocena skuteczności liofilizowanego POL+BR (ramię G i H) na podstawie badania GO29365.....	181
7.1.1. Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii	183
7.1.2. Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	189
7.1.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	195
7.1.4. Przeżycie wolne od progresji choroby	197
7.1.5. Przeżycie całkowite.....	200
7.2. Ocena bezpieczeństwa liofilizowanego POL+BR (ramię G i H) na podstawie badania GO29365.....	202

7.2.1. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	204
7.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	205
7.2.3. Zdarzenia niepożądane.....	208
7.3. Porównawcza ocena POL+BR vs PIX.....	217
7.3.1. Ocena skuteczności POL+BR vs PIX – MAIC	220
7.3.2. Charakterystyka badania <i>PIX301</i>	223
7.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	228
7.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie	229
7.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – III etap.....	231
7.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	231
7.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	233
7.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	237
7.10. Charakterystyka badań włączonych do analizy	240
7.10.1. <i>GO29365</i>	240
7.10.2. <i>Dimou 2021</i>	248
7.10.3. <i>Segman 2021</i>	252
7.10.4. <i>Smith 2021</i>	255
7.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I i II etap	257
7.12. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – III etap.....	264
7.13. Skale oceny jakości badań.....	265
7.14. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	271

7.15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	272
8. Spis tabel	274
9. Spis rysunków	278
10. Bibliografia.....	279

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABC	ang. <i>activated B-cell-like</i> – grupa molekularna z profilem ekspresji genów charakterystycznym dla aktywowanych komórek B
ADR	ang. <i>adverse drug reactions</i> – zdarzenia niepożądane związane z lekiem
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ASH	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AT	ang. <i>as-treated</i> – populacja obejmująca chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku
BEN	bendamustyna
BG	bendamustyna stosowana w skojarzeniu z obinutuzumabem
BR	bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapies</i> – terapia z wykorzystaniem limfocytów T zawierających chimeryczny receptor antygenowy
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
COO	ang. <i>cell-of-origin</i> – pochodzenie komórkowe
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CUP	ang. <i>compassionate-use programme</i> – program dostępu humanitarnego
CVP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
Da-R-EPOCH	dostosowana dawka etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu i doksorubicyny oraz rytuksymab

Skrót	Rozwinięcie
DEL	ang. <i>double-expressor lymphoma</i> – chłoniak o podwójnej ekspresji
DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DOR	ang. <i>duration of respons</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EES	ang. <i>effective sample size</i> – ważona efektywna liczebność próby
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESHAP	schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę i cisplatynę
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCB	ang. <i>germinal center B-cell-like</i> – grupa molekularna z profilem ekspresji genów charakterystycznym dla komórek B ośrodków rozmnażania
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GCSF	ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę
Gem	gemcytabina
GGN	górną granicę normy
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
IS	istotność statystyczna
IQWiG	ang. <i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i> – niemiecka agencja odpowiedzialną za ocenę jakości i skuteczności leczenia
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LVEF	ang. <i>left ventricle ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji –dopasowaniu populacji
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

Skrót	Rozwinięcie
MMAE	monometyloaurystatyna E
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze, chłoniaki nie-Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>Network Meta-Analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – 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. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> - nieokreślony
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIX	piksantron
PMBCL	ang. <i>primary mediastinal large B-cell lymphoma</i> – chłoniak pierwotny śródpiersia
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalitis</i> – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
PN	ang. <i>peripheral neuropathy</i> – neuropatia obwodowa
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POL	polatuzumab wedotyny
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
R-CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon oraz rytuksymab

Skrót	Rozwinięcie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
R-GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatyna i gemcyabinę oraz rytuksymab
R-hyper-CVAD	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon, w którym w ciągu dnia podawana jest więcej niż jedna dawka tego samego leku (hiper) oraz rytuksymab
R/R	ang. <i>relapsed or refractory</i> – nawracający lub oporny na leczenie
RTX	rytuksymab
RQ	ang. <i>remission quotient</i> – wskaźnik remisji
SCT	ang. <i>stem cell transplantation</i> – przeszczep komórek macierzystych
SD	ang. <i>stable disease</i> – choroba stabilna
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TK	tomografia komputerowa
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Polivy® (POL, polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/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 MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">POPULACJA</p>	<p>Populację docelową dla polatuzumabu wedotyny (POL) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR), określoną na podstawie <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Polivy®</i>, stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Lek Polivy® ma być finansowany w Polsce w ramach <i>Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10¹: C83, C85.7)</i>. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i> mają być włączeni chorzy z nawrotowym/ opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • potwierdzony histologicznie chłoniak DLBCL; • stan ogólny według ECOG² 0 - 2; • ≥ 1 wcześniejsza linia leczenia.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.</p> <p>Zgodnie z <i>ChPL Polivy®</i>, zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylną co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Lek Polivy®, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem Polivy® zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>Polatuzumab wedotyny jest pierwszym w swojej klasie koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do wnętrza limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B.</p> <p>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych został uznany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków za terapię przełomową (ang. <i>Breakthrough Therapy Designation</i>) i otrzymał status leku sierocego. Lek otrzymał także oznaczenie PRIority MEDicines i status leku sierocego, przyznane przez Europejską Agencję Leków w 2018 roku.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPARATOR³</p>	<p>Bendamustyna stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem (najczęściej stosowana opcja terapeutyczna), GDP (schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę) \pm rytuksymab, DHAP (schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę) \pm rytuksymab, ICE (schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd) \pm rytuksymab, ESHAP (schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę i cisplatynę), bendamustyna w monoterapii, CVP (schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon), piksantron.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>

¹ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

² skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane).
METODYKA	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁴)</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim</p>

⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne tj. *Thuresson 2020* i *EUnetHTA 2020* spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądu *EUnetHTA 2020* było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii POL+BR względem odpowiednich komparatorów w leczeniu populacji docelowej tj. u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w 2019 roku, przegląd ten może nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Celem przeglądu *Thuresson 2020* była identyfikacja aktualnych dowodów klinicznych dotyczących opcji farmakologicznych w populacji chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub wykazali nawrót choroby po przeszczepieniu. Drugorzędowym celem przeglądu była ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej mających na celu porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem innych opcji terapeutycznych w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym DLBCL. Przeszukiwanie baz zakończono 10 czerwca 2019 roku.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy włączono 1 eksperymentalne, otwarte badanie *GO29365* (publikacja *Sehn 2019*), w którym w ramach randomizowanej fazy badania przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny (POL) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) względem BR⁵ u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Do badania włączano chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wg opinii lekarza lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania *GO29365* przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* i *Sehn 2020* oraz w dokumencie *EMA 2019*. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania *GO29365* w przeglądzie *EUnetHTA 2020*.

Zgodnie z zaleceniami Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi do badania głównego *GO29365* została dodana kohorta G i kohorta H, w których chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C. Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono dostępne dane z badania *GO29365* dla ramienia G i H z publikacji *EMA 2019* i raportu *EUnetHTA 2020*, abstraktu *Sehn 2020* oraz *dokumentu otrzymanego od Wnioskodawcy*.

Dane dotyczące skuteczności POL+BR, stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono na podstawie 3 badań obserwacyjnych: *Dimou 2021*, *Segman 2021* i *Smith 2021*.

⁵ Ramię C i D badania

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo POL+BR względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów tj. GDP± rytuksymab, DHAP ± rytuksymab, ICE ± rytuksymab, ESHAP, bendamustyna w monoterapii, CVP, piksantron. Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem. Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* bendamustyna stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem jest jedną najczęściej stosowanych terapii w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych. Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem pozostałych wskazanych komparatorów nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy. Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w porównaniu z bezpośrednim porównaniem na podstawie badania randomizowanego.

Należy także zauważyć iż w ramach przeglądu systematycznego *EUnetHTA 2020* także nie odnaleziono innych badań umożliwiających porównanie terapii POL+BR względem pozostałych potencjalnych komparatorów określonych w kryteriach przeglądu (zarówno porównanie bezpośrednie jak i pośrednie).

W ramach uzupełnienia *Analizy klinicznej*, zgodnie z uwagami zawartymi w zawartymi w Piśmie OT.4231.8.2021.MPo.3., zdecydowano jednak o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii POL+BR vs piksantron (na podstawie badania G029365) lub zestawienia wyników w przypadku braku możliwości wykonania porównania pośredniego (na podstawie badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną dla piksantronu (PIX)).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów nie odnaleziono dla piksantronu badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku. Odnaleziono jedynie dla 2 badania eksperymentalne dla piksantronu (*PIX301* i *Borchmann 2003*) w których uczestniczyli chorzy z agresywnym chłoniakiem niezziarnicznym (NHL). W badaniach nie przedstawiono m.in. jednoznacznych danych wskazujących że włączono chorych którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Na podstawie wskazanych powyżej badań możliwe byłoby wykonanie jedynie prostego zestawienia wyników względem wyników z badania G029365. Byłoby ono jednak obciążone bardzo dużym ryzykiem niepewności z uwagi na heterogeniczność populacji chorych w badaniach dla PIX i POL+BR. W toku realizacji projektu odnaleziono dokument przygotowany przez Wnioskodawcę w ramach procedury oceny leku Polivy® przez EUnetHTA, w którym przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla POL+BR vs PIX z zastosowaniem techniki MAIC⁶ [dokument Roche 2019]. Analiza MAIC ma na celu zmniejszenie różnic między badaniami i zapewnienie miarodajnych dowodów porównawczych. W związku z powyższym w raporcie porównawczą ocenę POL+BR vs PIX przedstawiono jedynie na podstawie wyników analizy MAIC z dokumentu *Roche 2019*.

Ocena skuteczności POL+BR w porównaniu z BR

Częstość występowania **odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii**, ocenianej przez niezależny komitet oceniający, stanowiła w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy. Według danych przedstawionych w publikacji *Sehn 2019*, wykazano dla tego punktu końcowego istotną statystycznie przewagę POL+BR (odpowiedź wystąpiła u 40,0% chorych) względem BR (odpowiedź wystąpiła u 17,5% chorych), a uzyskana wartość NNT⁷ równa 5 świadczy o dużej sile badanej interwencji. Również ocena odpowiedzi całkowitej przez badacza (drugorzędowy punkt końcowy) potwierdza powyższe wnioski (odpowiedź odnotowano odpowiednio 42,5% vs 15,0% chorych; a parametr NNT wyniósł 4). W odniesieniu do częstości występowania

⁶ porównanie pośrednie po dopasowaniu

⁷ liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii, istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną zaobserwowano w przypadku populacji ogółem także w przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie przez niezależny komitet oceniający i badacza, choroby stabilnej ocenianej przez niezależny komitet oceniający oraz progresji choroby ocenianej przez badacza.

Według danych zaprezentowanych w publikacji *EMA 2019* zarówno w przypadku oceny przez niezależny komitet jak i oceny badacza, w badaniu GO29365 u chorych stosujących terapię POL+BR odpowieź całkowita występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej u osób stosujących uprzednio 1 linię leczenia (zarówno opornych na leczenie jak i nawrotowych ocenianych łącznie jak i w grupie wyłącznie chorych nawrotowych) oraz u chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii (ogółem).

Obiektywna i całkowita odpowiedź na leczenie, oceniane w ramach **najlepszej odpowiedzi na leczenie** wystąpiły u znamienne statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej niż kontrolnej zarówno w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), jak i w populacji obejmującej chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku (AT) i niezależnie od podmiotu dokonującego oceny (niezależny komitet oceniający vs badacz), co świadczy na korzyść terapii POL+BR. Progresja choroby według badacza, zarówno w populacji ITT jak i AT występowała w badaniu istotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR niż w grupie stosującej BR. Według oceny przez niezależny komitet także wykazano iż progresja choroby występowała w badaniu rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR niż w grupie stosującej BR, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie⁸.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT był dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej niezależnie od tego kto dokonywał oceny (badacz czy komitet oceniający), jednakże znamienne statystycznie różnicę między grupami odnotowano tylko w przypadku oceny według badacza.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy, czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź i u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie był zdecydowanie dłuższy w grupie badanej (mediana wynosiła odpowiednio 12,7 i 27,9 mies.) niż w kontrolnej (mediana wynosiła odpowiednio 4,1 i 12,7 mies.). Różnica między grupami dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź była istotna statystycznie. Co ważne, według danych przedstawionych w tym abstrakcie, utrzymanie odpowiedzi na leczenie (tzn. brak progresji choroby) w grupie badanej odnotowano u 47,4% chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie, zaś w grupie kontrolnej jedynie u 28,6% chorych.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiące odnotowano w badaniu GO29365 istotne statystycznie wydłużenie **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** (PFS) w grupie POL+BR względem grupy kontrolnej, zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i w ocenie badacza. W ocenie niezależnego komitetu mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 9,5 miesiąca w grupie badanej i 3,7 mies. w grupie kontrolnej, a wartość parametru HR⁹ wskazuje na 64% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej. W przypadku oceny według badacza mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 7,6 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej, a wartość parametru HR wskazuje na 66% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej¹⁰. W opinii Europejskiej Agencji Leków (EMA)

⁸ Jak wskazują autorzy badania różnice w ocenie częstości występowania progresji choroby między niezależnym komitetem a badaczem były głównie spowodowane faktem iż ocena progresji choroby wykonywana przez badacza nie była prowadzona na podstawie skanów potwierdzających progresję choroby – skany te były niezbędne w przypadku oceny przez niezależny komitet. Dane dla chorych bez wykonanych skanów były uznane za brakujące/ niemożliwe do oceny w opinii niezależnego komitetu

⁹ hazard względny

¹⁰ Odnotowany w badaniu PFS był dłuższy w przypadku oceny dokonanej przez niezależny komitet niż przez badacza, co autorzy badania tłumaczą przede wszystkim opóźnieniem w uzyskaniu skanów potwierdzających wyniki lub brakiem wykonanych skanów wymaganych przez niezależny komitet po stwierdzeniu progresji klinicznej przez badacza

wydłużenie PFS w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej było istotne klinicznie. Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* w populacji ogólnej mediana PFS wynosiła w ocenie badacza 7,5 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na 67% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej. Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2020* (dane dla 42,9 miesiąca obserwacji) mediana PFS wynosiła 9,2 mies. w grupie badanej i 3,7 miesiąca w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na mniejsze o 60% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

W przypadku oceny PFS w podgrupach chorych, istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) wykazano m.in. u chorych ≥ 65 r.ż., chorych rasy białej, chorych u których stan sprawności w skali ECOG¹¹ wynosił 0 lub 1, chorych u których czas trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi wynosił ≤ 12 mies. i chorych bez wcześniejszego przeszczepienia szpiku, chorych z opornym DLBCL, chorych stosujących uprzednio 1 terapię (tylko według oceny badacza), chorych stosujących uprzednio co najmniej 2 linie leczenia (ogółem i wykazujących oporność na leczenie) i chorych stosujących uprzednio co najmniej 3 linie leczenia (ogółem) a także u chorych z dużą masą guza czy chorych z wynikiem 4 lub 5 wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego na początku badania.

W badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy POL+BR w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do **czasu przeżycia całkowitego** (OS) w populacji ITT. Mediana OS w badaniu GO29365 wyniosła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 miesiąca w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na 58% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie badanej w porównaniu z kontrolną. W opinii EMA wydłużenie OS w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej było istotne klinicznie. W abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* przedstawiono dane do badania GO29365 dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy. Według danych przedstawionych w tym abstrakcie w populacji ogólnej mediana OS wynosiła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na 59% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej. Według danych przedstawionych w abstrakcie *Sehn 2020* w populacji ogólnej mediana OS wynosiła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie kontrolnej (okres obserwacji 42,9 miesiąca). Wartość parametru HR wskazuje na 60% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

Analiza w podgrupach wykazała znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w przypadku większości analizowanych podgrup, tj. m.in. chorych w wieku ≥ 65 r.ż., rasy białej, ze stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1 na początku badania, z czasem trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi wynoszącym ≤ 12 miesięcy i bez wcześniejszego przeszczepienia szpiku kostnego, chorych z opornym DLBCL, stosujących uprzednio co najmniej 2 linie leczenia (ogółem i wykazujących oporność) i chorych stosujących uprzednio co najmniej 3 linie leczenia (ogółem) a także u chorych z dużą masą guza, opornych na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową czy chorych z wynikiem 4 lub 5 wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego na początku badania.

¹¹ skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zraszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Badanie GO29365 – ocena skuteczności dla ramienia G i H

Odpowiedź całkowitą po 6 miesiącach stwierdzono u 34,4% chorych. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ocena odpowiedzi pierwotnej) wyniósł 42,5%, zarówno w ocenione niezależnego komitetu oceniającego jak i w ocenie badacza. Wynik jest zbliżony do odsetka ORR w ramieniu C wynoszącego 45,0%.

Mediana PFS oceniana przez niezależny komitet oceniający dla kohorty G+H wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI: 5,1; 8,0) w porównaniu do 9,2 miesiąca (95% CI: 6,1; 13,9) w ramieniu C z randomizowanej fazy badania GO29365. Autorzy wskazują, że różnica może wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej chorych.

Mediana OS dla najdłuższego okresu obserwacji (9,7 mies.) dla kohorty G+H była natomiast zgodna z wynikami dla ramienia C (POL+BR). W ramieniu G+H mediana OS wyniosła 11 miesięcy (95% CI: 8,3 miesiąca; 14,2 miesiąca) a w ramieniu C 12,4 miesiąca (95% CI: 9,0 miesiąca; 32,0 miesiąca). Dane dotyczące OS dla ramienia G+H są niedojrzałe.

Ocena skuteczności POL+BR na podstawie badań obserwacyjnych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Częstość występowania ogólnej odpowiedzi wyniosła w badaniu *Dimou 2021*, *Segman 2021* oraz *Smith 2021* odpowiednio ok. 35%, ok. 63% oraz 50%. Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u ok. 20%, ok. 38% i ok. 24% chorych odpowiednio w badaniu *Dimou 2021*, *Segman 2021* oraz *Smith 2021*. W badaniu *Dimou 2021* mediana czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji wynosiła 4 miesiące. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła w tym badaniu 8,7 mies.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *Dimou 2021* w populacji ogólnej wynosiła 4 miesiące. W badaniu *Smith 2021* mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 2 miesiące.

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyniosła w badaniach *Dimou 2021* i *Smith 2021* odpowiednio 8,5 oraz 5,3 miesiąca. W badaniu *Dimou 2021* w populacji ogólnej wskaźnik rocznego OS wyniósł 45%.

Ocena bezpieczeństwa POL+BR w porównaniu z BR

W badaniu GO29365 zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące zgonu ogółem odnotowano u 5,1% chorych w grupie badanej i 2,6% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem wystąpiły w badaniu u mniejszego odsetka chorych z grupy badanej (23,1%) niż z grupy kontrolnej (28,2%). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W badaniu GO29365, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 64,1% chorych w grupie badanej i u 61,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowano występowanie zdarzeń głównie u pojedynczych chorych, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Dla żadnego z rozpatrywanych zdarzeń nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu u wszystkich chorych w grupie badanej i u 97% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o 3-4. stopniu nasilenia wystąpiły zaś u około 85% chorych stosujących terapię POL+BR i u około 72% chorych przyjmujących BR. W obu przypadkach różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły w badaniu u 33,3% chorych z grupy badanej i 10,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej).

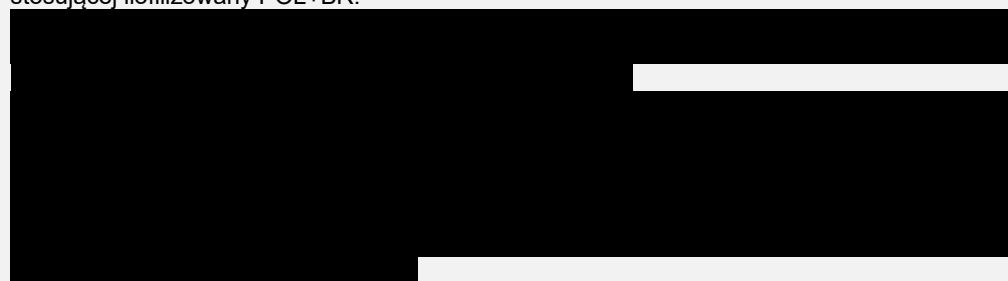
Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano niedokrwistość o dowolnym stopniu nasilenia, limfopenię o dowolnym i 3.-4. stopniu nasilenia, neuropatię obwodową o dowolnym stopniu nasilenia, obwodową neuropatię czuciową o dowolnym stopniu nasilenia i zaburzenia naczyniowe ogółem o ≥ 3 . stopniu nasilenia. Mimo, że neuropatię obwodową obserwowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej, to u chorych stosujących POL+BR zdarzenie to miało głównie 1. stopień nasilenia (11 (64,7%) spośród 17 chorych ze

zdarzeniem) i ustąpiło ono u 10 chorych, a u 1 chorego uległo ono poprawie. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Mimo że w grupie badanej odnotowano wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość czy trombocytopenia o 3.- 4. stopniu nasilenia w porównaniu w grupą BR, to częstość wykonanych **transfuzji** krwinek czerwonych lub transfuzji płytek krwi była zbliżona w obu grupach (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie). W odniesieniu do częstości stosowania GCSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów – leczenie wspomagające) różnica między grupami także nie była znamienna statystycznie.

Badanie GO29365 – ocena bezpieczeństwa dla ramienia G i H

Ogólnie, profil bezpieczeństwa i tolerancji liofilizowanego schematu POL+BR (kohorta G+H) był akceptowalny w kontekście chorych z R/R DLBCL. Charakter obserwowanych zdarzeń niepożądanych w przypadku liofilizowanego POL+BR jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa POL+BR oraz z tym, czego można się spodziewać w populacji chorych z R/R DLBCL. Nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa kohorty G+H stosującej liofilizowany POL+BR.



Ocena bezpieczeństwa POL+BR na podstawie badań obserwacyjnych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia ogółem w badaniu *Dimou 2021* odnotowano u ok 55% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia prowadzące do przerwania leczenia u 15,5% chorych. W badaniu *Smith 2021* zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stwierdzono u 11,6% chorych.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia ($>10\%$) w badaniu *Segman 2021* były niedokrwistość (31,3%), neutropenia (31,3%), zakażenia ogółem (28,1%), gorączka neutropeniczna (25,0), zakażenie płuc (21,9) oraz trombocytopenia (18,8%), natomiast w badaniu *Dimou 2021* były neutropenia (34,5%), trombocytopenia (20,7%), zakażenia ogółem (13,8%) i gorączka neutropeniczna (12,1%).

W badaniu *Dimou 2021* zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 6 chorych. Zgon z powodu działań niepożądanych wystąpił u 2 chorych w badaniu *Segman 2021*.

Porównawcza ocena POL+BR vs PIX – wyniki analizy MAIC

Porównanie POL+BR względem PIX z wykorzystaniem techniki MAIC zrealizowano po dostosowaniu wyników o możliwe czynniki zakłócające. Indywidualne charakterystyki chorych z badania GO29365 wykorzystano w celu dopasowania (możliwie jak najlepiej) względem charakterystyki danych chorych raportowanych na początku badania w badaniu PIX301. Łącznie 21 (z 88 w zbiorczej grupie POL+BR) chorych z opornym/nawrotowym DLBCL z badania GO29365 miało pełny zestaw wstępnie wybranych wartości czynników prognostycznych, co kwalifikowało ich do włączenia do porównania.

Skuteczność POL+BR w zakresie analizowanych punktów końcowych, obejmujących CR i OS, była większa w porównaniu z piksantronem po zarówno w przypadku analiz nieważonych jak i ważonych względem wybranych czynników prognostycznych. Szacowany nieważony, centralnie oceniany odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (odpowiedź po zakończeniu terapii) leczonych POL+BR wyniósł 66,7% (95% CI: [43,0; 81,9]) w porównaniu z 20,0% (95% CI: [11,4; 31,3]) dla piksantronu. Szacunkowa nieważona różnica dla wskaźnika CR wynosi 46,7% (95% CI: 22,7; 67,9). Szacunkowa nieważona mediana OS dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32,0 miesiące w porównaniu z 10,2 miesiąca dla chorych leczonych piksantronem. Nieważony HR oparty na modelu Coxa (POL+BR vs. PIX) wyniósł 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76).

DODATKOWA OCENA
BEZPIECZEŃSTWA

Według informacji przedstawionych w dokumencie odnalezionym na stronie FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) i na stronie EMA stosowanie leku Polivy® może być związane z wystąpieniem m.in. neuropatii obwodowej, reakcji związanych z infuzją, mielosupresji, ciężkich i oportunistycznych zakażeń, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, zespołu rozpadu guza i hepatotoksyczności.

W dokumencie EMA podkreślono iż lek Polivy® stosowany w skojarzeniu z BR **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w II i III linii leczenia chorych z DLBCL**. W dokumencie podkreślono także iż zdarzenia niepożądane związane z lekiem są możliwe do opanowania i głównie dotyczą neuropatii obwodowej (w większości przypadków o niskim stopniu nasilenia i innej niż ciężka).

W dokumencie EMA wskazano iż na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, w opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi **stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Polivy® jest pozytywny**.

WNIOSKI

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści płynące ze stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. **Produkt leczniczy Polivy® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych**. Terapia POL+BR w analizowanej populacji docelowej wpływa na zwiększenie częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby i zgonu.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie POL+BR może powodować zwiększenie częstości niektórych zdarzeń niepożądanych. Mając jednak na uwadze korzyści płynące z zastosowania z tej terapii i jednocześnie uwzględniając niekorzystne rokowania u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL i brak dostępu do innych skutecznych terapii, które wydłużyłyby przeżycie chorych i zmniejszyły częstość występowania progresji choroby, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny, jeżeli jest on stosowany zgodnie z zaleceniami uwzględnionymi w ChPL, jest akceptowalny, a stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nieziarnicznych. DLBCL powoduje zgon w ciągu kilku miesięcy w wyniku progresji choroby prowadzącej do wyniszczenia nowotworowego, narastającego osłabienia i niewydolności narządowej. Rokowanie u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych **jest zdecydowanie niekorzystne, z medianą przewidywanego czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy** (jak wskazano w wytycznych *AHS 2019* mediana przeżycia u chorych niekwalifikujących się przeszczepienia wynosi **poniżej 6 miesięcy**).

Uwzględniając ciężki przebieg choroby i niekorzystne rokowanie chorych stwierdzono, iż uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania leku Polivy® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Polivy® stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Polatuzumab wedotyny wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Polivy® (POL, polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, 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 MZ 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, 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;
 - wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд 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 MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
-

-
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

3.1. Etap I i II przeglądu

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

3.1.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny 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 zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem¹² (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem) oraz URPLWMiPB.

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

3.1.2. 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 3 analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem czwartego analityka (████) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.1.5.

3.1.3. 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], a badania jednoramienne w skali NICE [skala NICE].

¹² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.12 przedstawiono wzory skal.

3.1.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (polatuzumab wedotyny). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i abstraktów konferencyjnych zastosowano dodatkowo deskryptor [conference abstracts OR embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 1.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.6.

3.1.5. 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 pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwane są pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<p><u>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</u></p> <p>Zgodnie z <i>ChPL Polivy</i>®, zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Lek Polivy®, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem Polivy® zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Polivy® wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Produkt Polivy® należy podawać w infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy, niepirogenny, wbudowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik. Produktu leczniczego Polivy® nie wolno podawać w krótkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory ¹³	Bendamustyna stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem (najczęściej stosowana opcja terapeutyczna), GDP (schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę) ± rytuksymab, DHAP (schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę) ± rytuksymab, ICE (schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd) ± rytuksymab,	Niezgodny z założonymi

¹³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	ESHAP (schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę i cisplatynę), bendamustyna w monoterapii, CVP (schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon), piksantron. Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .	
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	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 ¹⁴)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
	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.

¹⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
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.

3.1.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 428 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 39 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 25 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;

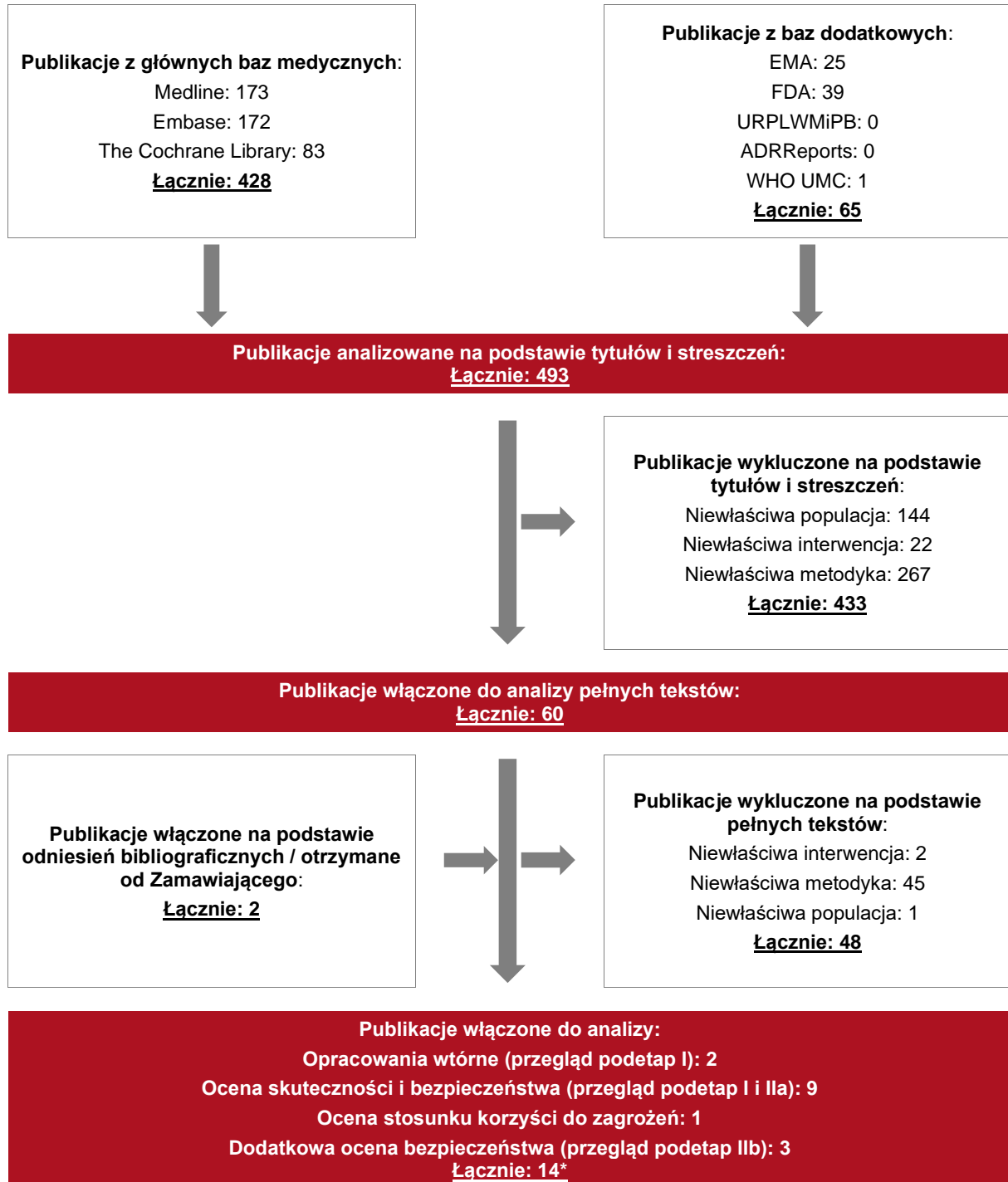
-
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁵ (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.11

¹⁵preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*dokument EMA 2019 uwzględniono zarówno w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa; przegląd EUnetHTA 2020 uwzględniono zarówno w ramach opracowań wtórnych jak i w analizie skuteczności i bezpieczeństwa z badania GO29365

3.1.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne tj. *Thuresson 2020* i *EUnetHTA 2020* spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.1.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IB, a na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że charakteryzują się one umiarkowaną jakością.

Celem przeglądu *EUnetHTA 2020* było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii POL+BR względem odpowiednich komparatorów w leczeniu populacji docelowej tj. u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w 2019 roku, należy podkreślić, że przegląd ten może nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Do przeglądu *EUnetHTA 2020* włączono 1 badanie fazy Ib/II GO29365. Dla populacji określonych w ramach kryteriów PICO 1a (chorzy po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia), PICO 1b (chorzy po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia) i ogólnej populacji chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównawczej oceny dla POL+BR względem BR. Nie odnaleziono innych badań umożliwiających porównanie terapii POL+BR względem pozostałych potencjalnych komparatorów określonych w kryteriach przeglądu (zarówno porównanie bezpośrednie jak i pośrednie).

Jak wskazano w przeglądzie *EUnetHTA 2020* dane z badania GO29365 wskazują na różnicę na korzyść terapii POL+BR (względem BR) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: całkowita odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Według analizy przeprowadzonej przez IQWiG¹⁶ nie odnotowano różnic między grupami dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń

¹⁶ niemiecka agencja odpowiedzialną za ocenę jakości i skuteczności leczenia

niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Celem przeglądu *Thuresson 2020* była identyfikacja aktualnych dowodów klinicznych dotyczących opcji farmakologicznych w populacji chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do SCT (przeszczep komórek macierzystych) lub wykazali nawrót choroby po SCT. Drugorzędowym celem przeglądu była ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej mających na celu porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem innych opcji terapeutycznych w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym DLBCL. Przeszukiwanie baz zakończono 10 czerwca 2019 roku.

Według autorów badania nie było możliwe stworzenie sieci dowodów na podstawie włączonych badań randomizowanych lub danych z analiz *post-hoc* dla szerszej populacji. Z tego powodu wykonanie metaanalizy sieciowej uznano za niemożliwe. Autorzy podkreślają, że dostępne badania dla rozpatrywanych opcji różnią się początkową charakterystyką chorych i raportowanymi wynikami.

Autorzy przeglądu *Thuresson 2020* wskazują m.in. iż w badaniu dla POL+BR osiągnięto najwyższe wskaźniki CR (odpowiedź całkowita) mimo zastosowania najsurowszych kryteriów odpowiedzi. Wskazano także iż wskaźnik rocznego PFS wyniósł 46% w przypadku terapii POL+BR i jedynie 29% dla terapii R-GemOx¹⁷. Dla terapii POL+BR wykazano istotne wydłużenie OS [HR=0,42]. W przypadku monoterapii piksantronem różnica względem grupy kontrolnej nie była istotna statystycznie. Wskaźnik rocznego OS wynosił odpowiednio 52% dla terapii POL+BR, 48% dla tisagenlecleucelu i 41% dla terapii R-GemOx.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 7.8 i 7.9.

3.1.6.2. Badania pierwotne

Badanie eksperymentalne

¹⁷ rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna

Do analizy włączono 1 eksperymentalne, otwarte badanie GO29365, w którym w ramach randomizowanej fazy badania przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) względem BR (ramię C i D) u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania GO29365 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a*, *Sehn 2020* oraz w dokumencie *EMA 2019*. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania GO29365 w przeglądzie *EUnetHTA 2020*.

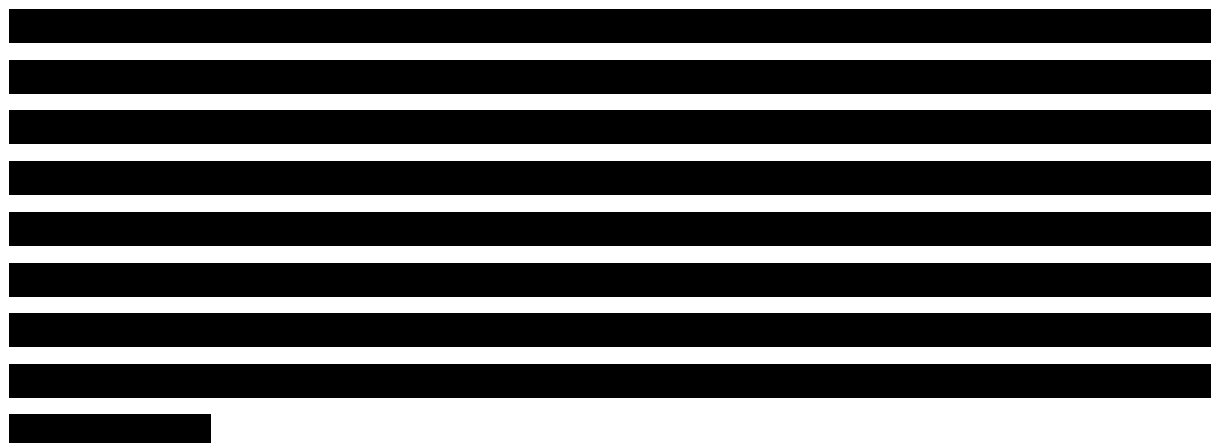
Zgodnie z zaleceniami CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) do badania głównego GO29365 została dodana kohorta G i kohorta H, w których chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C. Głównym celem ramienia G była ocena farmakokinetyki i profilu bezpieczeństwa (pierwszorzędowe punkty końcowe) u chorych z R/R¹⁸ DLBCL stosujących liofilizowany POL+BR. W ramach zbiorczej analizy (ang. *pooled*) dla ramienia G oceniano również całkowitą odpowiedź na podstawie oceny niezależnego komitetu oceniającego podczas oceny pierwotnej odpowiedzi (6-8 tygodni po 6. cyklu, 1. dniu lub ostatniej dawce badanego leku), PFS na podstawie oceny niezależnego komitetu oceniającego oraz OS. Do kohorty włączono dodatkowo 10 chorych z R/R DLBCL i po niepowodzeniu jednej terapii. [REDACTED]

Dodatkowo w ramach *Analizy klinicznej* (w Załączniku 7.3) przedstawiono dostępne dane z badania GO29365 dla ramienia G i H (POL jako liofilizat) z publikacji *EMA 2019* i raportu *EUnetHTA 2020*, abstraktu *Sehn 2020* oraz *dokumentu otrzymanego od Wnioskodawcy*.

Do badania włączano chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wg opinii lekarza lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z


¹⁸ nawrotowy/oporny

zastosowaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Wśród 80 chorych, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR (n=40) lub samą terapię BR (n = 40) większość stanowiły osoby rasy białej i mężczyźni. Mediana wieku chorych wynosiła 67 lat w grupie badanej i 71 lat w grupie kontrolnej. U 64 z 80 chorych (80,0%) stan sprawności w skali ECOG¹⁹ wynosił 0 lub 1. Główne przyczyny, dla których chorzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia obejmowały wiek (40,0% chorych), niewystarczającą odpowiedź na terapię ratunkową (26% chorych) i wcześniejsze niepowodzenie przeszczepienia (20% chorych). Mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2, przy czym około 29% (n = 23) chorych otrzymało wcześniej jedną terapię, 25% (n = 20) otrzymało 2 wcześniejsze terapie, a 46% (n = 37) otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych terapii. U 80% chorych występowała choroba oporna na ostatnią wcześniej zastosowaną terapię.



Mediana czasu obserwacji chorych w randomizowanej fazie badania wynosiła 22,3 mies. (publikacja *Sehn 2019*). W abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy. W ramach abstraktu konferencyjnego *Sehn 2020* przedstawiono dane odcięte 2 stycznia 2020 roku z medianą OBS wynoszącą 42,9 mies. dla fazy II randomizowanej. Dla postaci liofilizowanej przedstawiono dane dla 3 dat odcięcia²⁰.

¹⁹ skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zraszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

²⁰ 12 listopada 2018 roku, z medianą okresu obserwacji 6 miesięcy (ramię G); 15 marca 2019 roku, z medianą okresu obserwacji 8,4 miesięcy (ramię G); 

Chorzy otrzymywali POL+BR (polatuzumab wedotyny dożylnie w dawce 1,8 mg/kg w dzień 2. cyklu 1. i w dniu 1. w kolejnych cyklach + bendamustyna dożylnie w dawce 90 mg/m² w dzień 2. i 3. cyklu 1. i w dniu 1. i 2. w kolejnych cyklach + rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu) lub BR (dawkowanie jak wyżej). U chorych stosowano maksymalnie sześć 21-dniowych cykli. W ramieniu G i H chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C.

Badania obserwacyjne

Do analizy włączono również 3 jednoramienne, badania obserwacyjne: *Dimou 2021*, *Segman 2021* i *Smith 2021*, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa POL stosowanego w skojarzeniu z BR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badania oceniono w skali NICE przyznając od 6 do 8 punktów. Mediana okresu obserwacji wynosiła w tych badaniach od 4 do 10,8 miesiąca. Badania te posiadają ograniczenia dotyczące m.in. populacji włączonej do analizy (populacja nie odpowiada ściśle kryteriom populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku, brak jednoznacznych informacji wskazujących czy w badaniach uczestniczyli wyłącznie chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia²¹) czy zastosowanej interwencji (nie wszyscy chorzy stosowali terapię POL+BR). Badania te włączono jednak do analizy gdyż stanowią najlepsze dostępne źródło danych dotyczących praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania pierwotnego oraz 3 włączonych badań obserwacyjnych. Szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.10.

²¹ Co więcej 1 z badań dotyczy populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych gdzie lek Polivy® został zarejestrowany w szerszym wskazaniu niż w Unii Europejskiej

Tabela 2.
Wstępna charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS, mediana	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator	
GO29365	<p>Eksperymentalne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy Ib/II:</p> <ul style="list-style-type: none"> faza Ib (ocena bezpieczeństwa POL+BR/POL+BG²²); faza II podtrzymania dawki (POL+BG); faza II randomizowana (POL+BR vs BR)²³; dodatkowa faza II w której oceniano nową formułę POL (postać liofilizowaną) + 	<p>Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia – dot. fazy II randomizowanej)</p>	<p><u>Faza Ib:</u> 37,6 mies. i 46 mies. (<i>Sehn 2019a</i>)</p>	<p>Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych</p>	<p><u>Faza Ib:</u> Grupa badana: POL+BR/ POL+BG N=6;</p>	<p><u>Faza Ib</u> POL+BR/POL+BG</p> <p>Polatuzumab wedotyny dożylnie w dawce 1,8 mg/kg w dzień 2. cyklu 1. i w dniu 1. w kolejnych cyklach + bendamustyna dożylnie w dawce 90 mg/m² w dzień 2. i 3. cyklu 1. i w dniu 1. i 2. w kolejnych cyklach + rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu)</p> <p>lub POL+BG (polatuzumab wedotyny + bendamustyna (dawkowane jak wyżej) + obinutuzumab dożylnie w dawce 1 000 mg w dzień 1., 8. i 15. w cyklu 1. i w dzień 1. w kolejnych cyklach.</p> <p>Stosowano maksymalnie sześć 21-dniowych cykli.</p>		
			<p><u>Faza Ib/II podtrzymania dawki:</u> 27,0 mies.;</p> <p><u>Faza II randomizowana:</u> 22,3 mies. (<i>Sehn 2019</i>)²⁴ i 30 mies. (<i>Sehn 2019a</i>)²⁵ oraz 42,9 mies. (<i>Sehn 2020</i>)²⁶</p> <p>Dla postaci liofilizowanej przedstawiono</p>		<p><u>Faza II podtrzymania dawki:</u> Grupa badana: POL+BG N=21;</p>		<p><u>Faza II randomizowana:</u> Grupa badana: POL+BR N=40;</p> <p>Grupa kontrolna: BR N=40</p> <p><u>Dodatkowa faza II</u></p>	<p><u>Faza II podtrzymania dawki</u> POL+BG (dawkowanie jw.)</p>
								FAZA II RANDOMIZOWANA

²² bendamustyna stosowana w skojarzeniu z obinutuzumabem

²³ Badanie dotyczyło zarówno chorych na DLBCL, jak i na chłoniaka grudkowego, jednak w publikacji *Sehn 2019* uwzględniono wyłącznie dane dla chorych na DLBCL. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do niniejszej analizy, w raporcie uwzględniono dane wyłącznie dla fazy II randomizowanej badania (porównanie POL+BR vs BR) oraz dostępne dane z ramienia G i H;

²⁴ Data odcięcia danych: 30 kwietnia 2018 roku

²⁵ Data odcięcia danych: 15 marca 2019 roku

²⁶ dane odcięte 2 stycznia 2020 roku

	BR (ramię G+H); Klasyfikacja AOTMiT: IIA (dot. <u>fazy II</u> <u>randomizowanej</u>); Podejście do testowanej hipotezy: b/d		dane dla 3 dat odcięcia ²⁷ ;		POL+BR (postać лиоfilizowana) N=106 (ramię G +H)	POL+BR (dawkowanie jw.)	BR (dawkowanie jw.)
						<p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli kontynuować stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub innej terapii podtrzymującej oraz m.in. GCSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), premedykacji przed zastosowaniem rytuksymabu lub obinutuzumabu (według uznania badacza), a także premedykacji u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, terapii profilaktycznej przeciw zakażeniom oraz leków niezbędnych do zapewnienia chorym optymalnej opieki medycznej, za wyjątkiem leków zabronionych w badaniu.</p> <p>Ramię G oraz H W ramieniu G i kohorta H chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C.</p>	
<i>Dimou 2021</i>		Skala NICE: 6/8 (niesprecyzowane kryteria)		Chorzy z nawrotowym /opornym B-	Grupa badana: POL+BR	POL w dawce 1,8 mg/kg podawany w skojarzeniu z	n/d

²⁷ 12 listopada 2018 roku, z medianą okresu obserwacji 6 miesięcy (ramię G); 15 marca 2019 roku, z medianą okresu obserwacji 8,4 miesięcy (ramię G); ■

	<p>Retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	<p>wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)</p>	<p>10,8 (0,3; 17,3) miesiąca²⁸</p>	<p>komórkowym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym, którzy stosowali POL w ramach programu humanitarnego dostępu, po ≥ 2 liniach leczenia w wywiadzie lub niekwalifikujących się do przeszczepu chorzy stosujący POL komercyjnie</p>	<p><u>Analiza skuteczności:</u> N=49</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u> N=58</p>	<p>rytuksymabem w dawce 375 mg/m² w dniu 1. oraz bendamustyną w dawce 90 mg/m² w dniu 1. i 2. każdego 21-dniowego cyklu.</p> <p>POL+BR podawano do momentu wystąpienia przedwczesnego niepowodzenia terapii, nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie 6 cykli.</p>	
						Leczenie wspomagające: b/d	
Segman 2021	<p>Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	<p>Skala NICE: 8/8</p>	<p>6,8 (0,6; 14,8) miesiąca</p>	<p>Dorośli chorzy z nawrotowym /opornym DLBCL (<i>de novo</i> i chłoniakiem z komórek transformowanych w obu przypadkach), po ≥ 2 liniach terapii, którzy stosowali ≥ 1 cykl terapii z POL.</p>	<p>Grupa POL+B±R N=32</p> <p>Grupa POL+R N=15</p>	<p>POL w dawce 1,8 mg/kg podawany w skojarzeniu z rytuksymabem w dawce 375 mg/m² oraz z/bez bendamustyną w dawce 90 mg/m² (do dwóch dawek) w 21-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli, zgodnie z dawkowaniem w badaniu GO29365.</p>	<p>Leczenie wspomagające: GCSF podano w celu pierwotnej prewencji neutropenii.</p>

²⁸ mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL)

Smith 2021	<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	<p>Skala NICE: 6/8 (niesprecyzowane kryteria wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)</p>	<p><u>4 miesiące</u> (121 dni)</p>	<p>Chorzy z nawrotowym agresywnym chłoniakiem z komórek B otrzymujący komercyjną terapię POL</p>	<p>Grupa badana: POL+BR N=69</p>	<p>POL+BR w standardowej dawce (bendamustyna w dawce 90 mg/m² w dniu 1. i 2.) była najczęstszym schematem początkowym (70% chorych). Dawka bendamustyny została zmniejszona u 9 (13,0%) lub pominięta u 12 (17,4%) chorych w momencie rozpoczęcia leczenia. Spośród 12 chorych, którzy nie otrzymali bendamustyny, 2 otrzymywało monoterapię, 6 otrzymywało POL w skojarzeniu z rytuksymabem, a 4 otrzymywało POL w skojarzeniu z innym lekiem. Tylko 3 z 12 chorych otrzymywało wcześniej bendamustynę.</p>	n/d
						<p>Leczenie wspomagające: 52 chorych otrzymało czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, 18 wymagało transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, a 12 wymagało transfuzji płytek krwi.</p>	

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 3.2.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Punkty końcowe z badań włączonych do analizy, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 7.8.

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

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność*				
Odpowiedź po zakończeniu terapii	GO29365 (Sehn 2019) – faza II randomizowana	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą tomografii komputerowej, pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową i badania szpiku kostnego (jeśli było to wymagane w celu potwierdzenia odpowiedzi całkowitej) po 3. cyklach (analiza śródkresowa) i po zakończeniu terapii (pierwotna analiza odpowiedzi na leczenie, tj. 6-8 tygodni po podaniu leku w 1. dniu cyklu 6. lub po podaniu ostatniej dawki leku w badaniu). Kontrolne badania z zastosowaniem tomografii komputerowej wykonywano co 6 miesięcy przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub do wycofania się chorego z badania.</p> <p>Częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR) po zakończeniu terapii, oceniana przez niezależny komitet oceniający, stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu</u>. Odpowiedź tą określano na podstawie pomiarów wykonywanych za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy i ocenianych przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi według klasyfikacji Lugano²⁹ po zakończeniu terapii tj. 6-8 tygodni po podaniu</p>	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Odpowiedź na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie długotrwałej ekspozycji na potencjalnie nieskuteczne terapie i szybszą identyfikację chorych wymagających zastosowania dodatkowej terapii [Sargent 2017, Analiza problemu decyzyjnego Polivy®]. Ponadto, w porównaniu z OS, ocena odpowiedzi na leczenie nie wymaga dużej liczebności chorych biorącej udział w badaniu [FDA 2018].</p> <p>Według danych przedstawionych w <i>Wytocznych dotyczących</i></p>

²⁹ *modyfikacje kryteriów odpowiedzi Lugano z 2014 r. były następujące:

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>leku w 1. dniu cyklu 6. lub po podaniu ostatniej dawki leku w badaniu). W przypadku braku wykonania skanów u chorego, komitet uznawał dane dla takiego chorego za zaginione lub nieocenione, a chory ten był traktowany jako osoba, u której nie odnotowano odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Drugorzędowym punktem końcowym była ocena częstości występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii dokonywana przez badacza.</p> <p>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) na końcu terapii oznaczała wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej. Ocena była wykonywana przez niezależny komitet oceniający.</p>		<p><i>procedury badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych</i> opublikowanych przez EMA w 2017 roku, wskazano iż w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie [EMA 2017].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
	<i>Dimou 2021</i>	<p>Oceny odpowiedzi dokonano po trzech i / lub sześciu cyklach POL+BR ze skanami tomografii komputerowej (TK) według kryteriów <i>Cheson 2007</i>. Testy pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)-TK wykonywano według uznania lekarza. Odpowiedź PET została oceniona zgodnie z kryteriami z <i>Lugano 2014</i>, wynik 1-3 wg Deauville zdefiniowano jako PET-CR (odpowiedź całkowita).</p>		

- ocena odpowiedzi całkowitej oparta wyłącznie na metodach obrazowania bez potwierdzającego badania szpiku kostnego została sklasyfikowana jako odpowiedź częściowa u chorych z zajęciem szpiku kostnego lub o nieznanym statusie na początku badania;
- określenie występowania odpowiedzi częściowej (oceniana wyłącznie przez niezależny komitet oceniający) wymagało stwierdzenia częściowej odpowiedzi metabolicznej (na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej 18F-fluorodeoksyglukozy) oraz odpowiedzi całkowitej lub częściowej (na podstawie tomografii komputerowej). W przeciwnym razie odpowiedź według zmodyfikowanych kryteriów Lugano z 2014 r. sklasyfikowano jako chorobę stabilną. Jednakże z powodu błędu niezależny komitet stosował zmodyfikowaną metodę oceny odpowiedzi częściowej, której natomiast nie stosował badacz

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano przedstawiono szczegółowo w *Analizie problemu decyzyjnego Polivy®*

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź na leczenie	<i>Segman 2021</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano wg badacza z zastosowaniem PET-TK i definiowano zgodnie z kryteriami Lugano.		
	<i>Smith 2021</i>	W ramach oceny odpowiedzi na leczenie oceniano ORR, CR i PR (odpowiedź częściowa).		
Najlepsza odpowiedź na leczenie	<i>GO29365 (Sehn 2019) – faza II randomizowana</i>	Najlepszą odpowiedź na leczenie oceniano jako najlepszą odpowiedź odnotowaną w czasie trwania badania, ocenianą przez badacza lub niezależny komitet oceniający (drugorzędowy punkt końcowy). Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą tomografii komputerowej, pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową i badania szpiku kostnego (jeśli było to wymagane w celu potwierdzenia odpowiedzi całkowitej).		
	<i>Dimou 2021</i>	Oceny odpowiedzi dokonano po trzech i / lub sześciu cyklach POL+BR ze skanami tomografii komputerowej (TK) według kryteriów <i>Cheson 2007</i> . Testy pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)-TK wykonywano według uznania lekarza. Odpowiedź PET została przeprowadzona zgodnie z kryteriami z <i>Lugano 2014</i> , wynik 1-3 wg Deauville zdefiniowano jako PET-CR (odpowiedź całkowita).		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	<i>GO29365 (Sehn 2019) – faza II randomizowana</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od daty pierwszego wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi całkowitej lub częściowej do daty wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego co wystąpiło jako pierwsze; jeśli u chorego nie stwierdzono zgonu ani progresji choroby przed zakończeniem badania, dane dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie zostały cenzurowane dla daty odpowiadającej dnu, w którym wykonano ostatnią ocenę guza) dla podgrupy chorych z uzyskaną najlepszą całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie na	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. FDA wskazuje na znaczenie tego punktu końcowego w kontekście oceny korzyści klinicznych w terapiach onkologicznych, szczególnie gdy dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową lub tomografii komputerowej, zgodnie z oceną badacza (eksploracyjny punkt końcowy) lub niezależnego komitetu oceniającego (drugorzędowy punkt końcowy).		dostępne [FDA 2018, Pazdur 2007]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
	<i>Dimou 2021</i>	Czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako czas między początkiem terapii POL+BR a progresją choroby lub zgonem z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatnią obserwacją chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź. Dodatkowo oceniano czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.		
	<i>Smith 2021</i>	W ramach analizy skuteczności oceniano czas trwania odpowiedzi na leczenie.		
Przeżycie wolne od progresji choroby	<i>G029365 (Sehn 2019) – faza II randomizowana</i>	PFS definiowano jako czas od daty randomizacji lub zastosowania pierwszej dawki leku (w przypadku chorych nierandomizowanych) do daty wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. W przypadku chorych, u których nie doszło do progresji, nawrotu lub zgonu do czasu zakończenia analizy PFS, dane zostały cenzurowane w dniu ostatniej oceny guza. Jeśli po wizycie skringowej nie przeprowadzono oceny guza, dane dla PFS cenzurowano w dniu randomizacji lub zastosowania pierwszej dawki leku. PFS oceniano zgodnie z oceną badacza (eksploracyjny punkt końcowy) lub niezależnego komitetu oceniającego (drugorzędowy punkt końcowy).	Im niższa częstość występowania progresji choroby oraz im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018]. PFS, jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku
	<i>Dimou 2021</i>	PFS zdefiniowano jako czas między rozpoczęciem terapii POL+BR a progresją lub nawrotem choroby, zgonem z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatnią obserwacją, przy czym dwie poprzednie sytuacje liczono jako zdarzenia.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W ramach PFS oceniano czas przeżycia wolnego od progresji, częstość występowania progresji choroby oraz wskaźnik rocznego PFS.		dla analizowanej populacji chorych.
	<i>Smith 2021</i>	PFS mierzono od rozpoczęcia terapii POL do momentu wystąpienia progresji lub zgonu.		
Przeżycie całkowite	GO29365 (<i>Sehn 2019</i>) – faza II randomizowana	OS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji lub zastosowania pierwszej dawki leku (w przypadku chorych nierandomizowanych) do daty wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Dane dla chorych, u których nie odnotowano zgonu zostały cenzurowane dla daty odpowiadającej dnu, w którym chory jeszcze żył. OS oceniano zgodnie z oceną badacza lub niezależnego komitetu oceniającego (eksploracyjny punkt końcowy).	Im niższa częstość występowania zgonów oraz im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiek 2014]. OS jest standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów. Poprawa OS stanowi bezpośrednią korzyść kliniczną dla chorych. Analiza OS wymaga jednak większej liczebności próby i dłuższego okresu obserwacji niż w przypadku innych punktów końcowych [Pazdur 2007]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
	<i>Dimou 2021</i>	OS został zdefiniowany jako czas między inicjacją POL+BR a śmiercią z dowolnej przyczyny lub ostatnią obserwacją, przy czym ostatnią obserwację liczono jako zdarzenie. W ramach OS oceniano czas przeżycia całkowitego, wskaźnik rocznego OS oraz częstość wystąpienia zgonu.		
	<i>Smith 2021</i>	W ramach analizy skuteczności oceniano czas przeżycia całkowitego.		
Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)	GO29365 (<i>Sehn 2019</i>) – faza II randomizowana	EFS oceniano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych na podstawie badania PET-TK lub TK – ocena badacza.	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od zdarzenia tym większa skuteczność leczenia.	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2011</i>] terminologia stosowana do opisu zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie niepożądane czy zdarzenie niepożądane związane z lekiem, 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 zdarzenie niepożądane związane z lekiem.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – zdarzenie niepożądane związane z lekiem jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/ zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość stosowania leczenia wspomagającego, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/ zdarzenia niepożądane związane z lekiem ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 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); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		
	<p><i>Sehn 2019 – faza II randomizowana</i></p>	<p>Do oceny oraz określenia stopnia nasilenia wszystkich zdarzeń niepożądanych w badaniu wykorzystano kryteria NCI CTCAE (powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka) w wersji 4.03.</p> <p>Wszystkie zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie raportowano od dnia 1. cyklu 1. do 90 dni od podania ostatniej dawki badanego leku, niezależnie od związku z leczeniem.</p> <p>W badaniu określano także częstość wykonywania transfuzji oraz stosowania leczenia wspomagającego (GCSF).</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Nasilenie objawów neuropatii obwodowej i jej ingerencję w codzienne funkcjonowanie chorego mierzono za pomocą skali oceny neuropatii indukowanej terapią (TINAS) v1.0.		

*część punktów końcowych analizowano także dla podgrup wyodrębnionych ze względu na pochodzenie komórkowe (COO) lub status DEL (chłoniak o podwójnej ekspresji) DLBCL. W przypadku klasyfikacji COO, próbki wysłano do firmy Labcorp, gdzie przeprowadzono ocenę z wykorzystaniem metody NanoString LST. Jeśli metoda ta nie była dostępna (np. ze względu na dostępność tkanek), COO klasyfikowano przez centralny przegląd patologii (HistoGeneX), wykorzystując metody immunohistochemiczne z zastosowaniem algorytmu Hansa przy użyciu lokalnych raportów patologicznych. W analizach Hansa podgrupy nie-GCB liczono jako aktywowane komórki B. W przypadku statusu DEL/nie-DEL (określenie ekspresji genów MYC/BCL2), badania immunohistochemiczne przeprowadzono przez firmę Ventana przy użyciu mysich przeciwciał (BCL2; 124) i przeciwciał MYC klon Y69 przeznaczonych do badań immunohistochemicznych. Nadekspresję MYC zdefiniowano jako obecność $\geq 40\%$ jąder guza widocznych w badaniu jako zabarwione, a nadekspresję BCL2 zdefiniowano jako obecność $\geq 50\%$ komórek nowotworowych z intensywnością barwienia cytoplazmatycznego ponad $\geq 2+$

3.1.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®* [ChPL Polivy®];
- dokument FDA 2019 [FDA 2019];
- dane z bazy WHO UMC [WHO UMC].

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przedstawiono w załączniku 1.1.

3.2. III etap (porównanie z piksantronem)

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego odnaleziono jedno eksperymentalne badanie dotyczące porównania ocenianej interwencji względem refundowanego komparatora, stanowiącego aktualną praktykę kliniczną tj. bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z rytuksymabem. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo POL+BR względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów tj. GDP± rytuksymab, DHAP ± rytuksymab, ICE ± rytuksymab, ESHAP, bendamustyna w monoterapii, CVP, piksantron (PIX). Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem [Rozporządzenie MZ]. Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* bendamustyna stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem jest jedną najczęściej stosowanych terapii w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych. Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem pozostałych wskazanych komparatorów nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy. Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w porównaniu z bezpośrednim porównaniem na podstawie badania randomizowanego.

W ramach uzupełnienia *Analizy klinicznej*, zgodnie z uwagami zawartymi w zawartymi w Piśmie OT.4231.8.2021.MPo.3., zdecydowano jednak o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii POL+BR vs piksantron (na podstawie badania GO29365) lub zestawienia wyników w przypadku braku możliwości wykonania porównania pośredniego (na podstawie badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną dla piksantronu).

3.2.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

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

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

3.2.2. 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 2 analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.2.4.

3.2.3. Strategia wyszukiwania

W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do komparatora (piksantron). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL. W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti, kw, ab, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *MeSH*

i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów *MeSH* czy *Emtree – Tool* w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania. Należy podkreślić, iż synonimów poszukiwano także w zasobach internetowych, przez co ich liczba może być większa niż wyszukana wyłącznie za pomocą słowników haseł przedmiotowych.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania eksperymentalne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego lub badania pierwotne eksperymentalne umożliwiające wykonanie zestawienia wyników (w przypadku braku możliwości wykonania porównania pośredniego na podstawie badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną, umożliwiającą wykonanie zestawienia). Nie poszukiwano dla piksantronu badań obserwacyjnych. Należy bowiem zauważyć iż chociaż dla terapii POL+BR włączono do analizy 3 badania obserwacyjne to są one obarczone ograniczeniami (rozdział 4) i przedstawiono je jedynie jako najlepsze dostępne dane dotyczące praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR. Wykonywanie na ich podstawie zestawienia wyników z badaniami obserwacyjnymi dla piksantronu byłoby obarczone zbyt dużym ryzykiem niepewności a zestawienie takie miałoby znikomą wartość informacyjną w kontekście rozpatrywanej populacji docelowej.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.6.

3.2.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań – III etap przeglądu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<p>Piksantron.</p> <p>Zalecana dawka piksantronu wynosi 50 mg/m² pow. ciała w postaci infuzji dożylniej podawanej w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli.</p> <p>Piksantron jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po uprzednim rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml.</p> <p>Dawkowanie piksantronu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leku lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>, stanowiącej integralną część raportu.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator	BR (porównanie pośrednie przez wspólną referencję z randomizowanego badania GO29365).	Inna niż wymieniona.
	Dowolny w przypadku badań z grupą kontrolną (gdy wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie będzie możliwe).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniu odnalezionym w I etapie przeglądu m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, badania obserwacyjne
	Badania eksperymentalne jednoramienne.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe.	Abstrakty konferencyjne.

3.2.5. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 143 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów nie odnaleziono dla piksantronu badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla populacji ściśle odpowiadającej

populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku. Odnaleziono jedynie dla 2 badania eksperymentalne dla piksantronu (*PIX301* i *Borchmann 2003*) w których uczestniczyli chorzy z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (NHL). W badaniach nie przedstawiono m.in. jednoznacznych danych wskazujących że włączono chorych którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Na podstawie wskazanych powyżej badań możliwe byłoby wykonanie jedynie prostego zestawienia wyników względem wyników z badania *GO29365*. Byłoby ono jednak obciążone bardzo dużym ryzykiem niepewności z uwagi na heterogeniczność populacji chorych w badaniach dla *PIX* i *POL+BR*³⁰.

Zgodnie z wytycznymi HTA, w takiej sytuacji w takiej sytuacji bardziej zasadnym niż przeprowadzenie prostych porównań jest porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC). Analiza MAIC ma na celu zmniejszenie różnic między badaniami i zapewnienie miarodajnych dowodów porównawczych. Należy podkreślić, że analiza MAIC w hierarchii porównań pośrednich znajduje się na wyższej pozycji niż inne metody porównań pośrednich, jak np. metaanaliza sieciowa, porównanie pośrednie metodą Buchera czy proste zestawienie danych [Diels 2020] i tym samym, ze względu na dopasowanie populacji z badań, jej wyniki cechują się w porównaniu z pozostałymi metodami znacznie wyższą wiarygodnością.

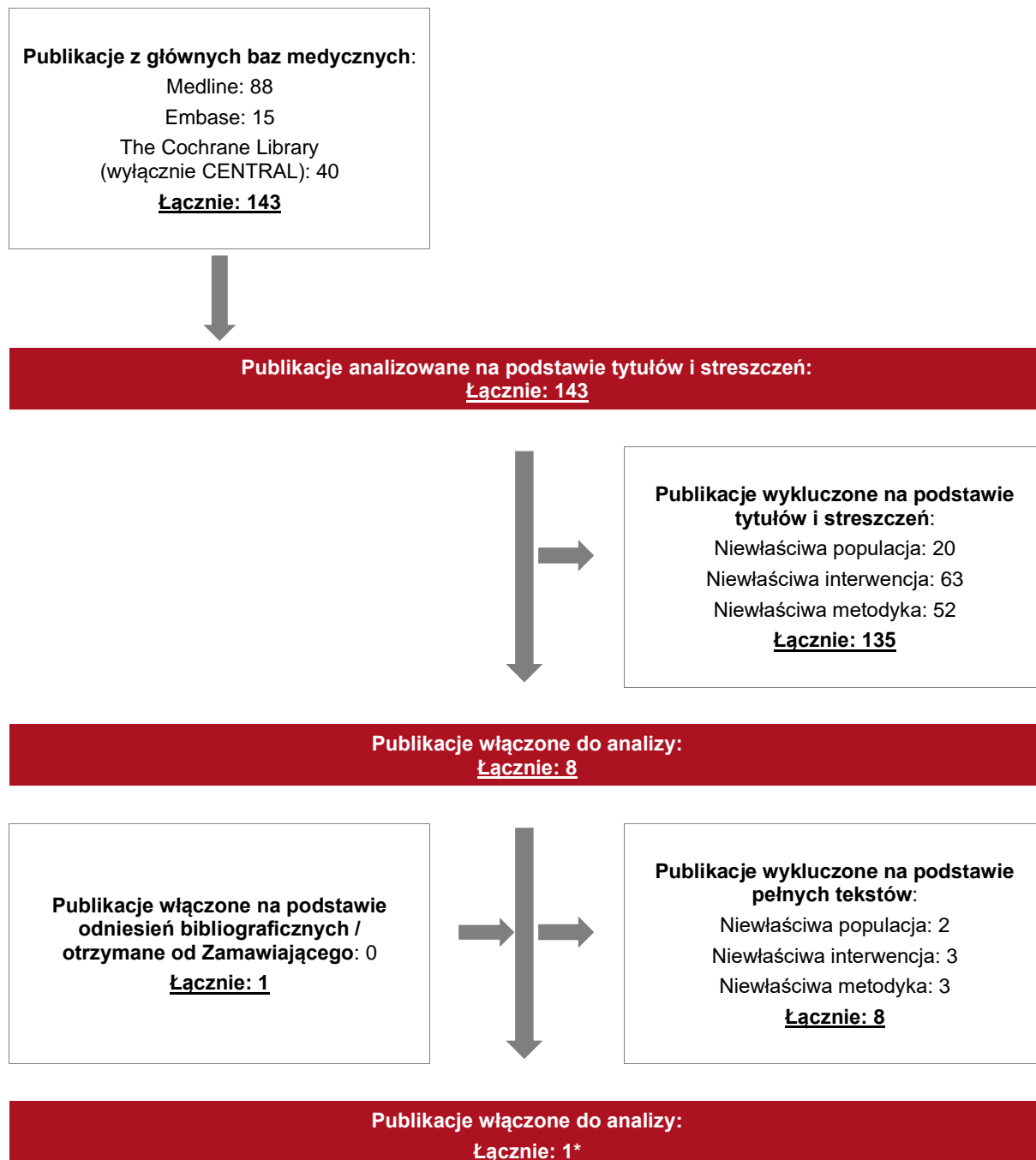
W toku realizacji projektu odnaleziono dokument przygotowany przez Wnioskodawcę w ramach procedury oceny leku Polivy® przez EUnetHTA, w którym przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla *POL+BR* vs *PIX* z zastosowaniem techniki MAIC [dokument Roche 2019]. W związku z powyższym w raporcie porównawczą ocenę *POL+BR* vs *PIX* przedstawiono jedynie na podstawie wyników analizy MAIC z dokumentu *Roche 2019*. Dane te przedstawiono w Załączniku 7.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

³⁰ Do badania *PIX301* włączono chorych opornych lub z wielokrotnymi nawrotami (≥ 2 wcześniejszych linii leczenia); z badania *PIX301* wykluczono chorych opornych na antracykliny (chorzy musieli odpowiadać na wcześniejszy standardowy schemat zawierający antracykliny przez co najmniej 24 tygodnie)

diagramie PRISMA. 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 7.12.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – III etap przeglądu



*dodatkowo w ramach opisu metodyki badania PIX301 włączonego do analizy MAIC uwzględniono dane z publikacji *Pettengell 2012*

3.3. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.1.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.14);
- z badania GO29365 uwzględniano wyniki dla fazy randomizowanej badania³¹, dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Uwzględniono także dostępne dane dla ramienia G i H (postać liofilizowana POL);
- w badaniu GO29365 odnotowano rozbieżności między danymi zaprezentowanymi na Fig. A1 w publikacji *Sehn 2019* a danymi z Fig. S1. Przyczyna rozbieżności jest nieznana. W raporcie uwzględniono dane z Fig. A1;
- w przypadku badania *Segman 2021* uwzględniono tylko dane dla grupy stosującej POL+B±R;
- w przypadku badania *Smith 2021* nie uwzględniano danych dla chorych niestosujących BEN.

Szczegółowy opis punktów końcowych które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 7.10.

³¹ W raporcie uwzględniono z badania tylko dane dla porównania POL+BR vs BR. Nie uwzględniano danych z fazy Ib i fazy II podtrzymania dawki, gdyż ich metodyka lub zastosowana interwencja nie były zgodne z kryteriami włączenia do raportu (badanie I fazy lub zastosowanie POL+BG)

3.4. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności fazy II randomizowanej badania GO29365 przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.12.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji oraz opisem utraty chorych z badania ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, i wykluczeniem określono jako niskie.

Mimo że badanie nie było zaślepienie, to należy mieć na uwadze, iż z etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak PFS, OS czy odpowiedź na leczenie [FDA 2018, FDA 2018a]. Co więcej, należy zauważyć, iż punkty końcowe (w tym PFS, odpowiedź na leczenie) były oceniane zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet oceniający. Uznano, iż ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji i z oceną punktów końcowych nie jest możliwe do określenia w przypadku oceny badacza zaś w przypadku oceny przez niezależny komitet oceniający ryzyko to jest niskie.

Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanym badaniu.

Szczegółową ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie GO29365

Domena	Badanie GO29365 (Sehn 2019)	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja w stosunku 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków. Chorych stratyfikowano względem czasu trwania odpowiedzi na ostatnią uprzednio zastosowaną terapię (≤12 mies. vs >12 mies.) oraz obciążenia choroby (wysokie vs niskie), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie GO29365 (Sehn 2019)	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak zaślepienia. Jednak należy podkreślić, iż z <u>etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych</u> i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak PFS, OS czy odpowiedź na leczenie [FDA 2018, FDA 2018a].	Niemożliwe do określenia w przypadku oceny badacza; niskie w przypadku oceny przez niezależny komitet oceniający
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak zaślepienia. Jednak należy podkreślić, iż z <u>etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych</u> i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak PFS, OS czy odpowiedź na leczenie [FDA 2018, FDA 2018a]. Co więcej, należy zauważyć, iż punkty końcowe (w tym PFS, odpowiedź na leczenie) <u>były oceniane zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet oceniający.</u>	Niemożliwe do określenia w przypadku oceny badacza; niskie w przypadku oceny przez niezależny komitet oceniający
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) oraz – dla części punktów końcowych – dla populacji AT (populacja obejmująca chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku). Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	W protokole badania wskazano założenie raportowania przez chorych danych dotyczących neuropatii obwodowej. Ostatecznie zbierano te dane ale nie zastosowano instrumentu raportowania wyników przez chorych (PRO) z uwagi na niedostateczną walidację kwestionariusza.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

3.5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) 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).

Parametr **NNT** 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 między grupami w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
<i>Peto</i> 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
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. wystąpienia odpowiedzi 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 odpowiedź całkowita po zakończeniu terapii – ocena według niezależnego komitetu oceniającego (populacja ITT) parametr OR wyniósł 3,14 (95% CI: 1,12; 8,82), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 3,14 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła dla tego punktu końcowego 0,23 (95% CI: 0,03; 0,42), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 34), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii w czasie 22,3 miesięcy okresu obserwacji (mediana).

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania progresji choroby w ocenie według badacza, w badaniu GO29365 parametr OR wyniósł 0,30 (95% CI: 0,09; 0,93), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 30% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,20 (95% CI: -0,38; -0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 20% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 50), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 22,3 miesięcy okresu obserwacji (mediana).

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

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

3.6. Ocena skuteczności POL+BR względem BR na podstawie randomizowanego badania GO29365

Ocenę skuteczności POL+BR względem BR w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie badania GO29365 (publikacja *Sehn 2019*). W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania GO29365 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a*, *Sehn 2020* oraz w dokumencie *EMA 2019*. W ramach oceny skuteczności uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania GO29365 w przeglądzie *EUnetHTA 2020*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii (ang. *end of treatment*);
- najlepsza odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od wystąpienia zdarzenia (EFS).

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.6.1. Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii

Częstość występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet oceniający, stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Odpowiedź tą określano na podstawie pomiarów wykonywanych za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy i ocenianych przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi według klasyfikacji Lugano po zakończeniu terapii tj. 6-8 tygodni po podaniu leku w 1. dniu cyklu 6. lub po podaniu ostatniej dawki leku w badaniu. Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena częstości występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii dokonywana przez badacza.

Według danych przedstawionych w publikacji *Sehn 2019*, w przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet oceniający, wykazano znamiennej statystycznie przewagę POL+BR (odpowiedź

wystąpiła u 40,0% chorych) względem BR (odpowieź wystąpiła u 17,5% chorych), a uzyskana wartość NNT równa 5 świadczy o dużej sile badanej interwencji. Również ocena odpowiedzi całkowitej według badacza potwierdza powyższe wnioski (odpowiednio 42,5% vs 15,0% chorych; NNT=4).

Istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną zaobserwowano w przypadku populacji ogółem także w przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie przez niezależny komitet oceniający (odpowiednio 45,0% vs 17,5% chorych; NNT=4) i badacza (47,5% vs 17,5% chorych; NNT=4), choroby stabilnej ocenianej przez niezależny komitet oceniający (15,0% vs 2,5%; NNT=8) oraz progresji choroby ocenianej przez badacza (30,0% vs 65,0%; NNT=3).

Jak wskazują autorzy badania różnice w ocenie częstości występowania progresji choroby między niezależnym komitetem a badaczem były głównie spowodowane faktem, iż ocena progresji choroby wykonywana przez badaczy nie była prowadzona na podstawie skanów potwierdzających progresję choroby – skany te były niezbędne w przypadku oceny przez niezależny komitet. Dane dla chorych bez wykonanych skanów były uznane za brakujące/nieemożliwe do oceny w opinii niezależnego komitetu.

Analiza w populacji AT również wykazała, iż istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z grupy POL+BR niż z grupy BR zaobserwowano w przypadku oceny obiektywnej i całkowitej odpowiedzi na leczenie (ocena przez niezależny komitet i badacza), a także w przypadku choroby stabilnej ocenianej przez niezależny komitet. Progresja choroby w populacji AT w ocenie według badacza występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 32,4% chorych vs 66,7% chorych).

Analiza odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii według oceny badacza, w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na klasyfikację DLBCL wg COO (ABC, GCB) oraz status DEL DLBCL (nie-DEL vs DEL) wskazuje na istotną statystycznie przewagę POL+BR względem BR w odniesieniu do odpowiedzi całkowitej (podgrupa ABC) oraz progresji choroby (podgrupa ABC oraz DEL DLBCL).

Według danych zaprezentowanych w publikacji *EMA 2019* zarówno w przypadku oceny przez niezależny komitet jak i oceny badacza, w badaniu GO29365 u chorych stosujących terapię POL+BR odpowiedź całkowita u osób stosujących uprzednio 1 linię leczenia (zarówno

opornych na leczenie jak i nawrotowych ocenianych łącznie jak i w grupie wyłącznie chorych nawrotowych) oraz u chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, a także obiektywna odpowiedź na leczenie i odpowiedź całkowita (ocena wyłącznie na podstawie badania TK) występowały istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej. W przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie u pozostałych podgrup rozpatrywanych w publikacji *EMA 2019* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 7.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii – ocena według niezależnego komitetu oceniającego (populacja ITT)													
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	Ogółem		18 (45,0)	40	7 (17,5)	40	3,86 (1,38; 10,76)	0,28 (0,08; 0,47)	NNT=4 (3; 13)	TAK	
		Odpowiedź całkowita			16 (40,0)		7 (17,5)		3,14 (1,12; 8,82)	0,23 (0,03; 0,42)	NNT=5 (3; 34)	TAK	
		Odpowiedź częściowa			2 (5,0)		0 (0,0)		7,58 (0,47; 123,37)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE	
		Choroba stabilna			6 (15,0)		1 (2,5)		6,88 (0,79; 60,06)	0,13 (0,004; 0,25)	NNT=8 (4; 250)	TAK	
		Progresja choroby			8 (20,0)		10 (25,0)		0,75 (0,26; 2,15)	-0,05 (-0,23; 0,13)	n/d	NIE	
		Brak danych lub dane niemożliwe do oceny			8 (20,0)		22 (55,0)		0,20 (0,08; 0,55)	-0,35 (-0,55; -0,15)	NNT=3 (2; 7)	TAK	
GO29365 (EMA 2019)		Obiektywna odpowiedź na leczenie (ocena wyłącznie na podstawie badania TK)	Liczba wcześniejszych linii leczenia		17 (42,5)	11	6 (15,0)	12	4,19 (1,44; 12,22)	0,28 (0,09; 0,46)	NNT=4 (3; 12)	TAK	
		Odpowiedź całkowita (ocena wyłącznie na podstawie badania TK)			9 (22,5)		1 (2,5)		11,32 (1,36; 94,25)	0,20 (0,06; 0,34)	NNT=5 (3; 17)	TAK	
		Odpowiedź całkowita			Ogółem		7 (63,6)		2 (16,7)	8,75 (1,24; 61,68)	0,47 (0,12; 0,82)	NNT=3 (2; 9)	TAK
					Nawrotowi		6 (75,0)		8	0 (0,0)	2	16,65 (0,83; 334,64)	0,75 (0,24; 1,26)

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
				Oporni	1 (33,3)	3	2 (20,0)	10	2,00 (0,11; 34,82)	0,13 (-0,45; 0,72)	n/d	NIE	
				2 (ogółem)	4 (36,4)	11	2 (22,2)	9	2,00 (0,27; 14,70)	0,14 (-0,25; 0,53)	n/d	NIE	
				≥2	Ogółem	9 (31,0)	29	5 (17,9)	28	2,07 (0,60; 7,20)	0,13 (-0,09; 0,35)	n/d	NIE
					Nawrotowi	2 (100,0)	2	2 (50,0)	4	5,00 (0,15; 166,59)	0,50 (-0,11; 1,11)	n/d	NIE
					Oporni	7 (25,9)	27	3 (12,5)	24	2,45 (0,56; 10,81)	0,13 (-0,08; 0,35)	n/d	NIE
				≥3 (ogółem)	5 (27,8)	18	3 (15,8)	19	2,05 (0,41; 10,24)	0,12 (-0,14; 0,38)	n/d	NIE	
				Chorzy z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii	9 (90,0)	10	2 (33,3)	6	18,00 (1,24; 260,92)	0,57 (0,15; 0,99)	NNT=2 (2; 7)	TAK	
				Chorzy oporni na wcześniejszą terapię	8 (26,7)	30	5 (14,7)	34	2,11 (0,61; 7,34)	0,12 (-0,08; 0,32)	n/d	NIE	
				Chorzy z dużą masą guza	4 (40,0)	10	2 (13,3)	15	4,33 (0,61; 30,57)	0,27 (-0,08; 0,62)	n/d	NIE	
				Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii – ocena według badacza (populacja ITT)									
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	Ogółem	19 (47,5)	40	7 (17,5)	40	4,27 (1,53; 11,89)	0,30 (0,11; 0,49)	NNT=4 (3; 10)	TAK		
GO29365 (EMA 2019)		Obiektywna odpowiedź na leczenie (ocena wyłącznie na podstawie badania TK)		18 (45,0)		6 (15,0)		4,64 (1,59; 13,49)	0,30 (0,11; 0,49)	NNT=4 (3; 10)	TAK		
GO29365 (Sehn 2019)		Odpowiedź całkowita		17 (42,5)		6 (15,0)		4,19 (1,44; 12,22)	0,28 (0,09; 0,46)	NNT=4 (3; 12)	TAK		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
GO29365 (EMA 2019)		Odpowiedź całkowita (ocena wyłącznie na podstawie badania TK)			8 (20,0)		2 (5,0)		4,75 (0,94; 23,98)	0,15 (0,01; 0,29)	NNT=7 (4; 100)	TAK	
GO29365 (EMA 2019)		Odpowiedź całkowita	Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	Ogółem	7 (63,6)	11	1 (8,3)	12	19,25 (1,77; 209,55)	0,55 (0,23; 0,88)	NNT=2 (2; 5)	TAK
					Nawrotowi	6 (75,0)	8	0 (0,0)	2	16,65 (0,83; 334,64)	0,75 (0,24; 1,26)	NNT=2 (1; 5)	TAK
					Oporni	1 (33,3)	3	1 (10,0)	10	4,50 (0,19; 106,82)	0,23 (-0,33; 0,80)	n/d	NIE
					2 (ogółem)	5 (45,5)	11	2 (22,2)	9	2,92 (0,41; 20,90)	0,23 (-0,17; 0,63)	n/d	NIE
				≥2	Ogółem	10 (34,5)	29	5 (17,9)	28	2,42 (0,71; 8,31)	0,17 (-0,06; 0,39)	n/d	NIE
					Nawrotowi	2 (100,0)	2	2 (50,0)	4	5,00 (0,15; 166,59)	0,50 (-0,11; 1,11)	n/d	NIE
					Oporni	8 (29,6)	27	3 (12,5)	24	2,95 (0,68; 12,75)	0,17 (-0,05; 0,39)	n/d	NIE
					≥3 (ogółem)	5 (27,8)	18	3 (15,8)	19	2,05 (0,41; 10,24)	0,12 (-0,14; 0,38)	n/d	NIE
					Chorzy z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii	8 (80,0)	10	2 (33,3)	6	8,00 (0,80; 79,65)	0,47 (0,02; 0,92)	NNT=3 (2; 50)	TAK
					Chorzy oporni na wcześniejszą terapię	9 (30,0)	30	4 (11,8)	34	3,21 (0,87; 11,83)	0,18 (-0,01; 0,38)	n/d	NIE
GO29365 (Sehn 2019)			Klasyfikacja DLBCL wg COO*	ABC	8 (47,1)	17	2 (11,1)	18	7,11 (1,23; 40,98)	0,36 (0,08; 0,64)	NNT=3 (2; 13)	TAK	
				GCB	4 (26,7)	15	2 (11,8)	17	2,73 (0,42; 17,65)	0,15 (-0,12; 0,42)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
			Status DEL DLBCL	nie-DEL	4 (33,3)	12	2 (15,4)	13	2,75 (0,40; 18,88)	0,18 (-0,15; 0,51)	n/d	NIE	
				DEL	4 (36,4)	11	1 (16,7)	6	2,86 (0,24; 33,90)	0,20 (-0,22; 0,61)	n/d	NIE	
		Odpowiedź częściowa	Ogółem			2 (5,0)	40	1 (2,5)	40	2,05 (0,18; 23,59)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
			Klasyfikacja DLBCL wg COO*	ABC	2 (11,8)	17	0 (0,0)	18	8,34 (0,50; 139,19)	0,12 (-0,06; 0,29)	n/d	NIE	
				GCB	1 (6,7)	15	0 (0,0)	17	8,44 (0,17; 428,78)	0,07 (-0,10; 0,23)	n/d	NIE	
			Status DEL DLBCL	nie-DEL	1 (8,3)	12	0 (0,0)	13	8,03 (0,16; 406,02)	0,08 (-0,12; 0,28)	n/d	NIE	
				DEL	1 (9,1)	11	0 (0,0)	6	4,69 (0,08; 283,38)	0,09 (-0,18; 0,36)	n/d	NIE	
			Choroba stabilna	Ogółem			1 (2,5)	40	0 (0,0)	40	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d
		Klasyfikacja DLBCL wg COO*		ABC	0 (0,0)	17	0 (0,0)	18	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE	
				GCB	0 (0,0)	15	0 (0,0)	17	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE	
		Status DEL DLBCL		nie-DEL	0 (0,0)	12	0 (0,0)	13	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,14; 0,14)	n/d	NIE	
				DEL	0 (0,0)	11	0 (0,0)	6	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,22; 0,22)	n/d	NIE	
		Progresja choroby		Ogółem			12 (30,0)	40	26 (65,0)	40	0,23 (0,09; 0,59)	-0,35 (-0,55; -0,15)	NNT=3 (2; 7)

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
			Klasyfikacja DLBCL wg COO*	ABC	5 (29,4)	17	15 (83,3)	18	0,08 (0,02; 0,42)	-0,54 (-0,82; -0,26)	NNT=2 (2; 4)	TAK	
				GCB	8 (53,3)	15	11 (64,7)	17	0,62 (0,15; 2,58)	-0,11 (-0,45; 0,23)	n/d	NIE	
			Status DEL DLBCL	nie-DEL	6 (50,0)	12	9 (69,2)	13	0,44 (0,09; 2,28)	-0,19 (-0,57; 0,19)	n/d	NIE	
				DEL	2 (18,2)	11	5 (83,3)	6	0,04 (0,00; 0,62)	-0,65 (-1,03; -0,28)	NNT=2 (1; 4)	TAK	
		Brak danych lub dane niemożliwe do oceny	Ogółem			8 (20,0)	40	7 (17,5)	40	1,18 (0,38; 3,63)	0,03 (-0,15; 0,20)	n/d	NIE
			Klasyfikacja DLBCL wg COO*	ABC	2 (11,8)	17	1 (5,6)	18	2,27 (0,19; 27,58)	0,06 (-0,12; 0,25)	n/d	NIE	
				GCB	2 (13,3)	15	4 (23,5)	17	0,50 (0,08; 3,22)	-0,10 (-0,37; 0,16)	n/d	NIE	
			Status DEL DLBCL	nie-DEL	1 (8,3)	12	2 (15,4)	13	0,50 (0,04; 6,35)	-0,07 (-0,32; 0,18)	n/d	NIE	
				DEL	4 (36,4)	11	0 (0,0)	6	6,70 (0,69; 65,18)	0,36 (0,03; 0,70)	NNH=2 (1; 33)	TAK	
			Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii – ocena według niezależnego komitetu oceniającego (populacja AT)										
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	Ogółem		16 (43,2)	37	7 (17,9)	39	3,48 (1,23; 9,90)	0,25 (0,05; 0,45)	NNT=4 (3; 20)	TAK	
		Odpowiedź całkowita			15 (40,5)		7 (17,9)		3,12 (1,09; 8,89)	0,23 (0,03; 0,42)	NNT=5 (3; 34)	TAK	
		Odpowiedź częściowa			1 (2,7)		0 (0,0)		7,80 (0,15; 393,60)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE	
		Choroba stabilna			6 (16,2)		1 (2,6)		7,35 (0,84; 64,38)	0,14 (0,01; 0,27)	NNT=8 (4; 100)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Progresja choroby		8 (21,6)		10 (25,6)		0,80 (0,28; 2,32)	-0,04 (-0,23; 0,15)	n/d	NIE
		Brak danych lub dane niemożliwe do oceny		7 (18,9)		21 (53,8)		0,20 (0,07; 0,56)	-0,35 (-0,55; -0,15)	NNT=3 (2; 7)	TAK
Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii – ocena według badacza (populacja AT)											
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	Ogółem	17 (45,9)	37	7 (17,9)	39	3,89 (1,37; 11,02)	0,28 (0,08; 0,48)	NNT=4 (3; 13)	TAK
		Odpowiedź całkowita		15 (40,5)		6 (15,4)		3,75 (1,26; 11,15)	0,25 (0,06; 0,45)	NNT=4 (3; 17)	TAK
		Odpowiedź częściowa		2 (5,4)		1 (2,6)		2,17 (0,19; 25,01)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		Choroba stabilna		1 (2,7)		0 (0,0)		7,80 (0,15; 393,60)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Progresja choroby		12 (32,4)		26 (66,7)		0,24 (0,09; 0,63)	-0,34 (-0,55; -0,13)	NNT=3 (2; 8)	TAK
		Brak danych lub dane niemożliwe do oceny		7 (18,9)		6 (15,4)		1,28 (0,39; 4,25)	0,04 (-0,13; 0,20)	n/d	NIE

*klasyfikacja COO przeprowadzona za pomocą technologii NanoString LST, a w przypadku braku dostępnych danych chorych klasyfikowano na podstawie centralnego przeglądu patologii (HistoGeneX)

3.6.2. Najlepsza odpowiedź na leczenie

Najlepszą odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu jako najlepszą odpowiedź odnotowaną w czasie trwania badania, ocenianą przez badacza lub niezależny komitet oceniający (drugorzędowy punkt końcowy).

Obiektywna i całkowita odpowiedź na leczenie, oceniane w ramach najlepszej odpowiedzi na leczenie wystąpiły u znamienne statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej niż kontrolnej zarówno w populacji ITT, jak i AT i niezależnie od podmiotu dokonującego oceny (niezależny komitet oceniający vs badacz), co świadczy na korzyść terapii POL+BR względem terapii BR.

Progresja choroby oceniana według badacza, zarówno w populacji ITT jak i AT występowała w badaniu istotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR niż w grupie stosującej BR. Według oceny przez niezależny komitet także wykazano, iż progresja choroby występowała w badaniu rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR niż w grupie stosującej BR, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Jak wskazują autorzy publikacji *Sehn 2019*, rozbieżności w ocenie progresji choroby między niezależnym komitetem oceniającym a badaczem wynikały głównie z oceny przez badacza progresji klinicznej bez skanów potwierdzających wyniki, które były wymagane do oceny przez niezależny komitet. Dane dla takich chorych zostały uznane przez niezależny komitet jako brakujące/niemożliwe do oceny.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Najlepsza odpowiedź na leczenie – ocena według niezależnego komitetu oceniającego (populacja ITT)										
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	25 (62,5)	40	10 (25,0)	40	5,00 (1,91; 13,06)	0,38 (0,17; 0,58)	3 (2; 6)	TAK
		Odpowiedź całkowita	20 (50,0)		9 (22,5)		3,44 (1,31; 9,06)	0,28 (0,07; 0,48)	4 (3; 15)	TAK
		Odpowiedź częściowa	5 (12,5)		1 (2,5)		5,57 (0,62; 50,03)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE
		Choroba stabilna	5 (12,5)		9 (22,5)		0,49 (0,15; 1,63)	-0,10 (-0,27; 0,07)	n/d	NIE
		Progresja choroby	6 (15,0)		8 (20,0)		0,71 (0,22; 2,26)	-0,05 (-0,22; 0,12)	n/d	NIE
		Brak danych lub dane niemożliwe do oceny	4 (10,0)		13 (32,5)		0,23 (0,07; 0,79)	-0,23 (-0,40; -0,05)	5 (3; 20)	TAK
Najlepsza odpowiedź na leczenie – ocena według badacza (populacja ITT)										
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	28 (70,0)	40	13 (32,5)	40	4,85 (1,88; 12,48)	0,37 (0,17; 0,58)	3 (2; 6)	TAK
		Odpowiedź całkowita	23 (57,5)		8 (20,0)		5,41 (2,00; 14,66)	0,37 (0,18; 0,57)	3 (2; 6)	TAK
		Odpowiedź częściowa	5 (12,5)		5 (12,5)		1,00 (0,27; 3,76)	0,00 (-0,14; 0,14)	n/d	NIE
		Choroba stabilna	1 (2,5)		2 (5,0)		0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
		Progresja choroby	7 (17,5)		22 (55,0)		0,17 (0,06; 0,48)	-0,38 (-0,57; -0,18)	3 (2; 6)	TAK
		Brak danych lub dane niemożliwe do oceny	4 (10,0)		3 (7,5)		1,37 (0,29; 6,56)	0,03 (-0,10; 0,15)	n/d	NIE
Najlepsza odpowiedź na leczenie – ocena według niezależnego komitetu oceniającego (populacja AT)										
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	23 (62,2)	37	10 (25,6)	39	4,76 (1,79; 12,68)	0,37 (0,16; 0,57)	3 (2; 7)	TAK
		Odpowiedź całkowita	19 (51,4)		9 (23,1)		3,52 (1,31; 9,42)	0,28 (0,07; 0,49)	4 (3; 15)	TAK
		Odpowiedź częściowa	4 (10,8)		1 (2,6)		4,61 (0,49; 43,28)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
		Choroba stabilna	5 (13,5)		9 (23,1)		0,52 (0,16; 1,73)	-0,10 (-0,27; 0,08)	n/d	NIE
		Progresja choroby	6 (16,2)		8 (20,5)		0,75 (0,23; 2,42)	-0,04 (-0,22; 0,13)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Brak danych lub dane niemożliwe do oceny	3 (8,1)		12 (30,8)		0,20 (0,05; 0,78)	-0,23 (-0,40; -0,06)	5 (3; 17)	TAK
Najlepsza odpowiedź na leczenie – ocena według badacza (populacja AT)										
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	26 (70,3)	37	13 (33,3)	39	4,73 (1,79; 12,47)	0,37 (0,16; 0,58)	3 (2; 7)	TAK
		Odpowiedź całkowita	21 (56,8)		8 (20,5)		5,09 (1,85; 14,01)	0,36 (0,16; 0,57)	3 (2; 7)	TAK
		Odpowiedź częściowa	5 (13,5)		5 (12,8)		1,06 (0,28; 4,02)	0,01 (-0,15; 0,16)	n/d	NIE
		Choroba stabilna	1 (2,7)		2 (5,1)		0,51 (0,04; 5,92)	-0,02 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
		Progresja choroby	7 (18,9)		22 (56,4)		0,18 (0,06; 0,51)	-0,37 (-0,58; -0,17)	3 (2; 6)	TAK
		Brak danych lub dane niemożliwe do oceny	3 (8,1)		2 (5,1)		1,63 (0,26; 10,37)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE

3.6.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT był dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej niezależnie od tego kto dokonywał oceny (badacz czy komitet oceniający), jednakże znamiennej statystycznie różnicę między grupami odnotowano w przypadku oceny według badacza (HR: 0,44 (95% CI: 0,20; 0,95)). Wykazano także, iż czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w przypadku oceny dokonanej przez niezależny komitet niż przez badacza zarówno w grupie POL + BR jak i w grupie BR, co autorzy badania tłumaczą przede wszystkim opóźnieniem w uzyskaniu skanów potwierdzających wyniki lub brakiem wykonanych skanów wymaganych przez niezależny komitet po stwierdzeniu progresji klinicznej przez badacza.

Jak wskazali autorzy badania, u 7 (17,5%) chorych z grupy badanej odpowiedź na leczenie utrzymywała się w chwili odcięcia danych w badaniu i czas trwania odpowiedzi na leczenie u tych chorych wynosił powyżej 20 (zakres: >20,0; ≥22,5) mies. Chorzy ci pozostawali w stanie całkowitej remisji podczas ostatniego pomiaru w ramach okresu obserwacji. Jednego chorego poddano konsolidacji z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, a pozostałych 6 chorych nie otrzymało żadnej dodatkowej terapii. W grupie kontrolnej tylko 2 (5,0%) chorych pozostało w okresie obserwacji bez stwierdzonej progresji choroby. Oboje z nich otrzymało terapię konsolidacyjną (u 1 wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku, a drugiego poddano terapii radiacyjnej).

W abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* przedstawiono dane do badania GO29365 dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy. Według danych przedstawionych w tym abstrakcie czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź i u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie był zdecydowanie dłuższy w grupie badanej (mediana wynosiła odpowiednio 12,7 i 27,9 mies.) niż w kontrolnej (mediana wynosiła odpowiednio 4,1 i 12,7 mies.). Różnica między grupami dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź była istotna statystycznie.

Co ważne, według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a*, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 30 miesięcy, utrzymanie odpowiedzi na leczenie (tzn. brak progresji choroby) w grupie badanej odnotowano u 9 (47,4%) chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie, zaś w grupie kontrolnej jedynie u 2 (28,6%) z 7 chorych.

W abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2020* wskazano, że w grupie POL+BR u 6 (15%) chorych czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnego komitetu oceniającego wynosił >24 miesięcy (zakres: 26,6; 38,6 mies.) na zakończenie okresu obserwacji. U 5 chorych nie zastosowano nowego leczenia a 1 chory miał przeszczep allogeniczny.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena według niezależnego komitetu oceniającego (populacja ITT)							
<i>GO29365 (Sehn 2019, EMA 2019)</i>	22,3 mies.	12,6 (7,2; n/o)	13 [^]	7,7 (4,0; 18,9)	8 [^]	0,47 (0,19; 1,14)	NIE
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena według badacza (populacja ITT)							
<i>GO29365 (Sehn 2019, EMA 2019)</i>	22,3 mies.	10,3 (5,6; n/o)	17 [^]	4,1 (2,6; 12,7)	11 [^]	0,44 (0,20; 0,95)	TAK
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena według niezależnego komitetu oceniającego (populacja AT)							
<i>GO29365 (Sehn 2019)</i>	22,3 mies.	10,9 (5,7; n/o)	37	7,7 (4,0; 18,9)	39	b/d (b/d)	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena według badacza (populacja AT)							
<i>GO29365 (Sehn 2019)</i>	22,3 mies.	9,0 (5,6; n/o)	37	4,1 (2,6; 12,7)	39	b/d (b/d)	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź							
<i>GO29365 (ab. konf. Sehn 2019a)</i>	30 mies.	12,7 (5,8; 27,9)	28	4,1 (2,6; 12,7)	13	0,42 (0,19; 0,91)	TAK
Czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź							
<i>GO29365 (ab. konf. Sehn 2019a)</i>	30 mies.	27,9 (10,3; n/o)	19 ^{**}	12,7 (7,7; n/o)	7 ^{***}	0,44 (0,14; 1,32)	NIE

*istotność statystyczna określona na podstawie informacji przedstawionych przez autorów badania oraz 95% CI

**w tym u 9 (47,4%) chorych nie odnotowano progresji choroby dla daty odcięcia danych – u 8 chorych występowała odpowiedź całkowita a u 1 chorego odpowiedź częściowa (ocena na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Lugano, obniżona z CR z powodu braku biopsji szpiku kostnego). Jak wskazują autorzy abstraktu konferencyjnego, wśród tych 9 chorych, u 8 występowała odpowiedź

trwająca od >22 do >34 mies. (u 1 chorego zastosowano konsolidację z przeszczepieniem allogenicznym) a 1 chorego utracono przedwcześnie z badania – odpowiedź u tego chorego utrzymywała się 14,5 mies.

***w tym u 2 (28,6%) chorych odnotowano utrzymanie odpowiedzi na leczenie, u obu chorych zastosowano terapię konsolidacyjną (u 1 radioterapię a u drugiego przeszczep allogeniczny)

^chorzy u których wystąpiła odpowiedź na leczenie

3.6.4. Przeżycie wolne od progresji choroby

PFS definiowano w badaniu jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Według danych przedstawionych w publikacji *Sehn 2019*, po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 22,3 miesiące odnotowano w badaniu GO29365 istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie POL+BR względem grupy kontrolnej, zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i w ocenie badacza. W ocenie niezależnego komitetu mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 9,5 mies. w grupie badanej i 3,7 mies. w grupie kontrolnej. Mediana PFS była zatem dłuższa w grupie badanej niż w kontrolnej o 5,8 miesiąca. Wartość parametru HR wskazuje na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby o 64% w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej. W przypadku oceny według badacza mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 7,6 mies. w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 22,3 mies. Wartość parametru HR wskazuje na mniejsze o 66% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej. Analogiczne wyniki uzyskano także dla populacji AT, niezależnie od tego kto dokonywał oceny.

W opinii EMA wydłużenie PFS w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej było istotne klinicznie [EMA 2019].

Odnotowany w badaniu PFS był dłuższy w przypadku oceny dokonanej przez niezależny komitet niż przez badacza zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej, co autorzy badania tłumaczą przede wszystkim opóźnieniem w uzyskaniu skanów potwierdzających wyniki lub brakiem wykonanych skanów wymaganych przez niezależny komitet po stwierdzeniu progresji klinicznej przez badacza.

W abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* przedstawiono dane do badania GO29365 dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy. Według danych przedstawionych w

tym abstrakcie w populacji ogólnej mediana PFS wynosiła w ocenie badacza 7,5 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na mniejsze o 67% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2020* (dane dla 42,9 miesiąca obserwacji) mediana PFS wynosiła 9,2 mies. w grupie badanej i 3,7 miesiąca w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na mniejsze o 60% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

Według danych zaprezentowanych w publikacji *Sehn 2019*, w przypadku oceny przez niezależny komitet oceniający i oceny badacza istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) wykazano u chorych ≥ 65 r.ż., chorych < 65 r.ż. (tylko ocena badacza), mężczyzn, kobiet (tylko ocena badacza), chorych rasy białej, chorych u których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1, chorych w stadium III/IV wg klasyfikacji Ann Arbor na początku badania, chorych bez dużej masy guza, chorych opornych i chorych bez oporności na ostatnią i pierwszą wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową, chorych z wynikiem ≥ 3 wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego na początku badania, chorych u których czas trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi wynosił ≤ 12 mies., chorych mających zmiany pozawęzłowe na początku badania, chorych bez wcześniejszego przeszczepienia szpiku i chorych z ABC DLBCL według WHO i według COO (tylko ocena wg badacza) oraz chorych z GCB DLBCL według WHO (tylko ocena wg badacza).

Według danych przedstawionych m.in. w publikacji *EMA 2019*, istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w zakresie wydłużenia PFS wykazano w przypadku chorych z opornym DLBCL, chorych stosujących uprzednio 1 terapię (tylko według oceny badacza), chorych stosujących uprzednio co najmniej 2 linie leczenia (ogółem i wykazujących oporność na leczenie) i chorych stosujących uprzednio co najmniej 3 linie leczenia (ogółem) a także u chorych z dużą masą guza, opornych na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową, chorych z wynikiem 4 lub 5 wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego na początku badania i chorych z wcześniejszym przeszczepieniem szpiku (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
PFS – ocena według niezależnego komitetu oceniającego^ (populacja ITT)									
GO29365 (Sehn 2020)	42,9 mies.	Ogółem	9,2 (6,0; 13,0)	40	3,7 (2,1; 4,5)	40	0,4 (0,2; 0,7)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.		9,5 (6,2; 13,9)	40	3,7 (2,1; 4,5)	40	0,36 (0,21; 0,63)**#	TAK p<0,001	
GO29365 (EMA 2019)			11,1 (6,2; 13,9)		3,7 (2,4; 4,5)		b/d	b/d	
GO29365 (EMA 2019)		Ogółem – po dostosowaniu pod kątem stadium zaawansowania choroby w skali Ann Arbor i stanu sprawności	b/d	b/d	b/d	b/d	0,37 (0,21; 0,66)	TAK	
GO29365 (EMA 2019)		Ogółem z cenzurą pod kątem nowej terapii przeciw chłoniakowi	b/d	b/d	b/d	b/d	0,28 (0,15; 0,53)	TAK	
GO29365 (EMA 2019)		Ogółem z cenzurą pod kątem ≥1 brakującej oceny	b/d	b/d	b/d	b/d	0,33 (0,18; 0,59)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Wiek	<65 r.ż.	7,4 (b/d)	17	3,2 (b/d)	14	0,43 (0,18; 1,06)	NIE
GO29365 (Sehn 2019)			≥65 r.ż.	11,9 (b/d)	23	3,7 (b/d)	26	0,36 (0,18; 0,72)	TAK
GO29365 (EMA 2019)			(<65 r.ż., ≥65 r.ż.) - analiza skorygowana o czynniki prognostyczne	b/d	b/d	b/d	b/d	0,36 (0,21; 0,61)	TAK
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Płeć	Kobiety	10,4 (b/d)	12	4,0 (b/d)	15	0,38 (0,14; 1,04)	NIE
			Mężczyźni	7,5 (b/d)	28	2,8 (b/d)	25	0,38 (0,20; 0,72)	TAK
		Rasa	Indianie Amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	n/d	0	1,9 (b/d)	1	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
			Azjaci	b/d (b/d)	6	11,2 (b/d)	4	0,34 (0,05; 2,48)	NIE
			Rasa czarna lub Afroamerykanie	2,4 (b/d)	3	n/d	0	n/d	n/d
			Rasa biała	9,5 (b/d)	26	3,8 (b/d)	31	0,39 (0,20; 0,73)	TAK
			Rasa nieznana	9,0 (b/d)	5	3,7 (b/d)	4	0,14 (0,01; 1,31)	NIE
		Stan sprawności w skali ECOG PS na początku badania	≥2	2,5 (b/d)	6	0,9 (b/d)	8	0,39 (0,10; 1,51)	NIE
			0 lub 1	10,4 (b/d)	33	3,8 (b/d)	31	0,39 (0,21; 0,71)	TAK
		Zaawansowanie choroby wg klasyfikacji Ann Arbor na początku badania	Stadium III/IV	9,0 (b/d)	34	3,2 (b/d)	36	0,36 (0,20; 0,63)	TAK
			Stadium I/II	b/d (b/d)	6	14,9 (b/d)	4	0,53 (0,07; 3,81)	NIE
		Duża masa guza (ang. <i>bulky disease</i>)	Tak	7,6 (b/d)	10	2,6 (b/d)	15	0,52 (0,20; 1,36)	NIE
			Nie	10,4 (b/d)	30	3,9 (b/d)	25	0,36 (0,19; 0,72)	TAK
			Tak (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,38 (0,22; 0,67)	TAK
		GO29365 (EMA 2019)	Oporność na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową	Tak	6,7 (b/d)	30	2,8 (b/d)	34	0,45 (0,25; 0,82)
Nie	b/d (b/d)			10	5,5 (b/d)	6	0,06 (<0,01; 0,59)	TAK	
Tak (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)	b/d			b/d	b/d	b/d	0,39 (0,22; 0,68)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)	Oporność na pierwszą wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową	Tak	4,9 (b/d)	21	2,1 (b/d)	27	0,41 (0,20; 0,84)	TAK	
		Nie	14,6 (b/d)	19	5,1 (b/d)	13	0,35 (0,15; 0,84)	TAK	
GO29365 (EMA 2019)	Liczba uprzednio stosowanych linii leczenia przeciw chłoniakowi	1	Ogółem	13,6 (10,4; n/o)*	11	4,7 (1,9; 5,8)**	12	0,22 (0,04; 1,18)	NIE
			Nawrotowi	13,6 (10,4; n/o)	8	5,5 (5,1; 5,8)	2	<0,01 (0,00; n/o)	n/o
			Oporni	n/o (1,0; n/o)	3	3,9 (1,9; 5,9)	10	0,58 (0,07; 4,80)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
GO29365 (EUnetHTA 2020)		2	Ogółem	6,2 (1,5; n/o)***	11	3,8 (0,4; 10,0) ^Δ	9	0,38 (0,12; 1,19)	NIE
			≥2	Ogółem	7,4 (b/d)	29	3,2 (b/d)	28	0,37 (0,19; 0,71)##
		Nawrotowi		n/o (n/o)	2	7,3 (4,6; 10,0)	4	n/o (n/o)	n/o
		Oporni	6,7 (4,5; 9,5)	27	2,8 (0,9; 3,8)	24	0,39 (0,21; 0,75)	TAK	
GO29365 (EMA 2019)		≥3	Ogółem	9,0 (2,6; 13,9) ^{ΔΔ}	18	3,2 (0,9; 4,1) ^{ΔΔΔ}	19	0,36 (0,16; 0,80)	TAK
GO29365 (Sehn 2019)		Wynik wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego na początku badania	≥3	6,2 (b/d)	22	3,2 (b/d)	29	0,42 (0,22; 0,82)	TAK
			<3	10,4 (b/d)	18	4,6 (b/d)	11	0,45 (0,17; 1,21)	NIE
GO29365 (EMA 2019)		4 lub 5 (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,45 (0,25; 0,79)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)		Czas trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi	>12 mies.	12,6 (b/d)	8	5,8 (b/d)	6	0,46 (0,12; 1,80)	NIE
			≤12 mies.	7,4 (b/d)	32	2,8 (b/d)	34	0,36 (0,20; 0,65)	TAK
		Zmiany pozawęzłowe na początku badania	Tak	9,5 (b/d)	27	3,7 (b/d)	29	0,38 (0,20; 0,72)	TAK
			Nie	b/d (b/d)	13	4,6 (b/d)	11	0,39 (0,13; 1,17)	NIE
Wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego	Tak	9,5 (b/d)	10	4,0 (b/d)	6	0,69 (0,17; 2,76)	NIE		
	Nie	9,0 (b/d)	30	2,8 (b/d)	34	0,34 (0,19; 0,64)	TAK		
GO29365 (EMA 2019)		Tak (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,37 (0,21; 0,64)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)		Klasyfikacja DLBCL wg WHO	ABC	10,4 (b/d)	19	4,1 (b/d)	19	0,38 (0,18; 0,84)	TAK
			GCB	6,2 (b/d)	15	2,4 (b/d)	17	0,46 (0,20; 1,01)	NIE

PFS – ocena według badacza^Δ (populacja ITT)

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*	
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
GO29365 (ab.konf. Sehn 2019a)	30 mies.	Ogółem		7,5 (4,9; 17,0)	40	2,0 (1,5; 3,7)	40	0,33 (0,20; 0,56)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Ogółem		7,6 (6,0; 17,0)	40	2,0 (1,5; 3,7)	40	0,34 (0,20; 0,57)***	TAK p<0,001	
GO29365 (EMA 2019)		Ogółem – po dostosowaniu pod kątem stadium zaawansowania choroby w skali Ann Arbor i stanu sprawności		b/d	b/d	b/d	b/d	0,34 (0,20; 0,58)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)		Wiek	<65 r.ż.		6,3 (b/d)	17	2,0 (b/d)	14	0,43 (0,19; 0,99)	TAK
			≥65 r.ż.		10,8 (b/d)	23	2,1 (b/d)	26	0,33 (0,17; 0,65)	TAK
(<65 r.ż., ≥65 r.ż.) - analiza skorygowana o czynniki prognostyczne			b/d	b/d	b/d	b/d	0,34 (0,20; 0,57)	TAK		
GO29365 (EMA 2019)		Płeć	Kobiety		10,4 (b/d)	12	2,8 (b/d)	15	0,36 (0,14; 0,92)	TAK
			Mężczyźni		7,5 (b/d)	28	2,0 (b/d)	25	0,39 (0,21; 0,73)	TAK
GO29365 (Sehn 2019)		Rasa	Indianie Amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski		n/d	0	1,9 (b/d)	1	n/d	n/d
			Azjaci		18,0 (b/d)	6	1,4 (b/d)	4	0,46 (0,10; 2,10)	NIE
			Rasa czarna lub Afroamerykanie		2,3 (b/d)	3	n/d	0	n/d	n/d
			Rasa biała		7,6 (b/d)	26	2,1 (b/d)	31	0,35 (0,19; 0,65)	TAK
			Rasa nieznana		7,7 (b/d)	5	2,4 (b/d)	4	0,38 (0,07; 2,18)	NIE
			Stadium III/IV		6,7 (b/d)	34	2,0 (b/d)	36	0,30 (0,17; 0,52)	TAK
		Stan sprawności w skali ECOG PS na początku badania	≥2		2,3 (b/d)	6	0,9 (b/d)	8	0,39 (0,10; 1,51)	NIE
	0 lub 1		7,7 (b/d)	33	2,1 (b/d)	31	0,39 (0,22; 0,69)	TAK		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*		
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N				
		Zaawansowanie choroby wg klasyfikacji Ann Arbor na początku badania	Stadium I/II	b/d (b/d)	6	b/d (b/d)	4	0,70 (0,10; 4,98)	NIE		
		Duża masa guza (ang. <i>bulky disease</i>)	Tak	7,6 (b/d)	10	1,9 (b/d)	15	0,56 (0,23; 1,39)	NIE		
			Nie	7,7 (b/d)	30	3,1 (b/d)	25	0,35 (0,18; 0,66)	TAK		
GO29365 (EMA 2019)			Tak (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,36 (0,21; 0,61)	TAK		
GO29365 (Sehn 2019)		Oporność na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową	Tak	6,0 (b/d)	30	1,9 (b/d)	34	0,41 (0,23; 0,73)	TAK		
			Nie	19,0 (b/d)	10	5,1 (b/d)	6	0,26 (0,07; 0,97)	TAKI		
GO29365 (EMA 2019)			Tak (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,36 (0,21; 0,61)	TAK		
GO29365 (Sehn 2019)		Oporność na pierwszą wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową	Tak	4,9 (b/d)	21	1,9 (b/d)	27	0,46 (0,24; 0,89)	TAK		
			Nie	17,1 (b/d)	19	4,5 (b/d)	13	0,33 (0,15; 0,77)	TAK		
GO29365 (EMA 2019)		Liczba uprzednio stosowanych linii leczenia przeciw chłoniakowi	1	Ogółem	n/o (10,4; n/o) [◊]	11	3,9 (1,4; 5,1) ^{◊◊}	12	0,18 (0,04; 0,93)	TAK	
				Nawrotowi	n/o (10,5; n/o)	8	5,1 (5,0; 5,1)	2	<0,01 (0,00; n/o)	n/o	
				Oporni	n/o (1,0; n/o)	3	3,7 (1,4; 5,9)	10	0,40 (0,05; 3,33)	NIE	
			≥2	2	Ogółem	6,7 (1,4; 19,0) ^{◊◊◊}	11	1,9 (0,5; 2,8) [◊]	9	0,40 (0,14; 1,11)	NIE
				≥2	Nawrotowi	n/o (19,0; n/o)	2	6,2 (2,0; n/o)	4	<0,01 (0,00; n/o)	n/o
					Oporni	6,0 (3,5; 7,7)	27	1,9 (0,7; 2,4)	24	0,37 (0,20; 0,69)	TAK
≥3	Ogółem	6,3 (2,6; 11,5) ^{◊◊}	18	2,0 (1,5; 3,1) ^{◊◊◊}	19	0,32 (0,15; 0,70)	TAK				
GO29365 (Sehn 2019)			≥3	6,2 (b/d)	22	2,0 (b/d)	29	0,35 (0,19; 0,67)	TAK		
			<3	10,4 (b/d)	18	2,5 (b/d)	11	0,48 (0,10; 1,23)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
GO29365 (EMA 2019)		Wynik wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego na początku badania	4 lub 5 (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,41 (0,24; 0,71)	TAK
GO29365 (Sehn 2019)		Czas trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi	>12 mies.	b/d (b/d)	8	7,5 (b/d)	6	0,47 (0,11; 1,89)	NIE
			≤12 mies.	6,3 (b/d)	32	1,9 (b/d)	34	0,33 (0,19; 0,58)	TAK
		Zmiany pozawęzłowe na początku badania	Tak	6,3 (b/d)	27	2,0 (b/d)	29	0,30 (0,16; 0,56)	TAK
			Nie	17,0 (b/d)	13	2,5 (b/d)	11	0,58 (0,21; 1,57)	NIE
		Wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego	Tak	6,9 (b/d)	10	3,6 (b/d)	6	0,86 (0,26; 2,88)	NIE
			Nie	7,7 (b/d)	30	2,0 (b/d)	34	0,30 (0,16; 0,54)	TAK
GO29365 (EMA 2019)			Tak (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,35 (0,20; 0,58)	TAK
GO29365 (Sehn 2019)		Klasyfikacja DLBCL wg WHO ^{^^}	ABC	9,1 (b/d)	19	2,2 (b/d)	19	0,27 (0,12; 0,57)	TAK
			GCB	3,4 (b/d)	15	1,9 (b/d)	17	0,44 (0,20; 0,97)	TAK
		Klasyfikacja DLBCL wg COO ^{^^^}	ABC	10,76 (6,34; n/o)	17	1,97 (1,50; 5,03)	18	0,20 (0,09; 0,45)	TAK
			GCB	2,50 (1,91; n/o)	15	1,87 (0,95; 4,53)	17	0,49 (0,23; 1,05)	NIE
		Status DEL DLBCL	nie-DEL	6,16 (2,56; n/o)	12	3,06 (1,91; n/o)	13	0,53 (0,23; 1,25)	NIE
			DEL	7,03 (2,27; n/o)	11	1,40 (0,53; n/o)	6	0,37 (0,12; 1,11)	NIE
GO29365 (EMA 2019)	22,3 mies.	Oporny DLBCL		b/d	40	b/d	40	0,37 (0,22; 0,62)	TAK
PFS – ocena według niezależnego komitetu oceniającego (populacja AT)									
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Ogółem		9,0 (4,9; 13,4)	37	3,7 (2,1; 4,5)	39	0,38 (0,22; 0,65)	TAK p<0,01
PFS – ocena według badacza (populacja AT)									

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Ogółem	7,4 (4,9; 12,6)	37	2,0 (1,5; 3,7)	39	0,35 (0,21; 0,60)	TAK p<0,01

*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania lub na podstawie 95% CI

**analiza z zastosowaniem wielokrotnej regresji Cox'a po dopasowaniu względem potencjalnych czynników prognostycznych i charakterystyki chorych z początku badania wykazała wielkość efektu w zakresie od 0,37 (95% CI: 0,21; 0,66; p<0,001) do 0,40 (95% CI: 0,23; 0,70; p=0,001)

***analiza z zastosowaniem wielokrotnej regresji Cox'a po dopasowaniu względem potencjalnych czynników prognostycznych i charakterystyki chorych z początku badania wykazała wielkość efektu w zakresie od 0,34 (95% CI: 0,20; 0,58; p<0,001) do 0,38 (95% CI: 0,22; 0,64; p<0,001)

^za wyjątkiem wyników dla chorych ogółem, klasyfikacji DLBCL wg COO i statusu DEL DLBCL, dane pochodziły z analizy *post-hoc*

^^populacja chorych wyodrębniona w ramach centralnego przeglądu patologii, wykonanego retrospektywnie, w celu klasyfikacji chorych zgodnie z kryteriami WHO z 2016 r.

^^^klasyfikacja COO za pomocą technologii NanoString LST, a w przypadku braku dostępnych danych chorych klasyfikowano na podstawie centralnego przeglądu patologii (HistoGeneX)

#na figurze A1B wskazano 0,38 (0,22; 0,66) – przyczyna rozbieżności jest nieznana

##analiza stratyfikowana; niestratyfikowana analiza – HR (95% CI) wynosił 0,42 (0,22; 0,78)

*wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 80,0%, 60,0% i 40,0%

**wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 10,4%, 10,4% i 10,4%

*** wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 36,4%, 36,4% i 36,4%

^wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 25,0%, 12,5% i 12,5%

^^wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 50,3%, 36,0% i 21,6%

^^^wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 14,4%, 14,4% i 7,2%

◇wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 80,0%, 60,0% i 50,0%

◇◇wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 10,4%, n/o i n/o

◇◇◇wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 36,4%, 36,4%, 27,3%

◊wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 22,2%, 11,1%, 11,1%

◊◊wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 32,7%, 26,1%, 19,6%

◊◊◊wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił odpowiednio 16,7%, 16,7%, 11,1%

3.6.5. Przeżycie całkowite

OS zdefiniowano w badaniu jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.

Według danych przedstawionych w publikacji *Sehn 2019*, w badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy POL+BR w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego w populacji ITT. Mediana OS w badaniu GO29365 wyniosła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana OS w grupie badanej była zatem dłuższa o 7,7 miesiąca. HR wyniósł 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75), co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia zgonu o 58% w grupie badanej w porównaniu z kontrolną.

W opinii EMA wydłużenie OS w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej było istotne klinicznie [EMA 2019].

Również analiza dla populacji AT wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść terapii POL+BR względem terapii BR. Mediana OS wynosiła 11,8 mies. w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie stosującej BR, a wartość parametru HR wskazuje na redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 54% w grupie badanej w porównaniu z kontrolną.

W abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* przedstawiono dane do badania GO29365 dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy³². Według danych przedstawionych w tym abstrakcie w populacji ogólnej mediana OS wynosiła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na 59% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

Według danych przedstawionych w abstrakcie *Sehn 2020* w populacji ogólnej mediana OS wynosiła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie kontrolnej (okres obserwacji 42,9 miesiąca). Wartość parametru HR wskazuje na 60% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

³² Data odcięcia danych: 15 marca 2019 roku

Analiza w populacji ITT przedstawiona w publikacji *Sehn 2019* wykazała znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w przypadku następujących podgrup, tj. chorych w wieku ≥ 65 r.ż., płci żeńskiej, rasy białej, ze stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1 na początku badania, stadium III/IV zaawansowania choroby wg Ann Arbor na początku badania, bez dużej masy guza, ze stwierdzoną opornością na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową, z wynikiem ≥ 3 wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego na początku badania, z czasem trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi wynoszącym ≤ 12 miesięcy, z obecnymi zmianami pozawęzłowymi na początku badania, bez wcześniejszego przeszczepienia szpiku kostnego, z podgrupą ABC DLBCL (według WHO i COO).

Według danych przedstawionych m.in. w publikacji *EMA 2019*, istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w zakresie wydłużenia OS wykazano w przypadku chorych z opornym DLBCL, stosujących uprzednio co najmniej 2 linie leczenia (ogółem i wykazujących oporność) i chorych stosujących uprzednio co najmniej 3 linie leczenia (ogółem) a także u chorych z dużą masą guza, opornych na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową, chorych z wynikiem 4 lub 5 wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego na początku badania i chorych z wcześniejszym przeszczepieniem szpiku (analiza skorygowana o czynniki progностyczne).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 11.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
OS** (populacja ITT)									
GO29365 (Sehn 2020)	42,9 mies.	Ogółem	12,4 (9,0; 32,0)	40	4,7 (3,7; 8,3)	40	0,4 (0,2; 0,7)	TAK	
GO29365 (ab.konf. Sehn 2019a)	30 mies.		12,4 (9,0; 32,0)	40	4,7 (3,7; 8,3)	40	0,41 (0,24; 0,71)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)			12,4 (9,0; n/o)	40	4,7 (3,7; 8,3)	40	0,42 (0,24; 0,75)***	TAK p=0,002	
GO29365 (EMA 2019)		Ogółem – po dostosowaniu pod kątem stadium zaawansowania choroby w skali Ann Arbor, dużej masy guza i stanu sprawności		b/d	b/d	b/d	b/d	0,43 (0,24; 0,78)	TAK
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Wiek	<65 r.ż.	10,6 (b/d)	17	3,8 (b/d)	14	0,47 (0,19; 1,19)	NIE
			≥65 r.ż.	13,9 (b/d)	23	5,1 (b/d)	26	0,39 (0,19; 0,79)	TAK
GO29365 (EMA 2019)		(<65 r.ż., ≥65 r.ż.) - analiza skorygowana o czynniki prognostyczne		b/d	b/d	b/d	b/d	0,42 (0,24; 0,74)	TAK
GO29365 (Sehn 2019)		Płeć	Kobiety	b/d (b/d)	12	4,7 (b/d)	15	0,24 (0,08; 0,72)	TAK
			Mężczyźni	12,1 (b/d)	28	4,5 (b/d)	25	0,54 (0,28; 1,06)	NIE
		Rasa	Indianie Amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	n/d	0	3,4 (b/d)	1	n/d	n/d
Azjaci	b/d (b/d)		6	b/d (b/d)	4	>999,99 (0,00; n/o)	b/d		
Rasa czarna lub Afroamerykanie	4,4 (b/d)		3	n/d	0	n/d	n/d		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*			
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N					
		Rasa biała		12,6 (b/d)	26	4,7 (b/d)	31	0,40 (0,21; 0,77)	TAK			
			Rasa nieznana		9,0 (b/d)	5	4,1 (b/d)	4	0,26 (0,05; 1,49)	NIE		
		Stan sprawności w skali ECOG na początku badania	≥2		2,6 (b/d)	6	1,6 (b/d)	8	0,39 (0,10; 1,51)	NIE		
			0 lub 1		13,9 (b/d)	33	5,3 (b/d)	31	0,43 (0,23; 0,80)	TAK		
		Zaawansowanie choroby wg klasyfikacji Ann Arbor na początku badania	Stadium III/IV		11,5 (b/d)	34	3,9 (b/d)	36	0,37 (0,21; 0,68)	TAK		
			Stadium I/II		b/d (b/d)	6	b/d (b/d)	4	0,70 (0,10; 4,98)	NIE		
		Duża masa guza (ang. bulky disease)	Tak		11,8 (b/d)	10	3,7 (b/d)	15	0,50 (0,19; 1,31)	NIE		
			Nie		13,9 (b/d)	30	5,3 (b/d)	25	0,43 (0,21; 0,86)	TAK		
		GO29365 (EMA 2019)		Tak (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)		b/d	b/d	b/d	b/d	0,45 (0,25; 0,80)	TAK	
		GO29365 (Sehn 2019)		Oporność na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową	Tak		9,5 (b/d)	30	3,9 (b/d)	34	0,48 (0,26; 0,89)	TAK
					Nie		b/d (b/d)	10	8,3 (b/d)	6	0,32 (0,08; 1,33)	NIE
		GO29365 (EMA 2019)		Tak (analiza skorygowana o czynniki prognostyczne)		b/d	b/d	b/d	b/d	0,44 (0,25; 0,78)	TAK	
GO29365 (EMA 2019)		Liczba uprzednio stosowanych linii leczenia	1	Ogółem		n/o (10,5; n/o) ^o	11	5,9 (4,7; 8,4) ^{oo}	12	0,29 (0,05; 1,64)	NIE	
				Nawrotowi		n/o (10,4; n/o)	8	6,7 (5,1; 8,3)	2	<0,01 (0,00; n/o)	n/o	
				Oporni		n/o (1,0; n/o)	3	5,9 (3,9; 25,0)	10	0,81 (0,09; 7,14)	NIE	
GO29365 (EUnetHTA 2020)	b/d		Ogółem		n/o (10,4; n/o)	11	5,9 (4,7; 8,4)	12	0,30 (0,05; 1,66) ^l	NIE		
GO29365 (EMA 2019)	22,3 mies.		2	Ogółem		8,9 (6,2; n/o) ^{ooo}	11	6,0 (3,7; 18,3) ^o	9	0,46 (0,14; 1,47)	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
GO29365 (EUnetHTA 2020)	b/d [†]	≥2	Ogółem	11,5 (b/d)	29	3,8 (b/d)	28	0,40 (0,20; 0,79) ^{^^}	TAK
				11,5 (7,7; 28,0)		3,8 (3,2; 6,0)		0,36 (0,18; 0,69) ^{†††}	TAK
GO29365 (EMA 2019)	22,3 mies.		Nawrotowi	n/o (n/o)	2	18,3 (6,0; n/o)	4	n/o (n/o)	n/o
GO29365 (EMA 2019)	22,3 mies.	≥3	Oporni	9,5 (7,2; 16,8)	27	3,7 (2,4; 4,5)	24	0,41 (0,21; 0,80)	TAK
				Ogółem		12,4 (6,2; n/o) ^{oo}		18	3,7 (2,4; 5,3) ^{ooo}
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Wynik wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego na początku badania	≥3	10,5 (b/d)	22	3,9 (b/d)	29	0,44 (0,22; 0,86)	TAK
<3			b/d (b/d)	18	6,0 (b/d)	11	0,55 (0,19; 1,58)	NIE	
GO29365 (EMA 2019)		4 lub 5 (analiza skorygowana o czynniki progностyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,54 (0,30; 0,97)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)		Czas trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi	>12 mies.	b/d (b/d)	8	13,3 (b/d)	6	0,41 (0,09; 1,83)	NIE
			≤12 mies.	10,5 (b/d)	32	3,9 (b/d)	34	0,43 (0,23; 0,79)	TAK
		Zmiany pozawęzłowe na początku badania	Tak	11,5 (b/d)	27	3,9 (b/d)	29	0,43 (0,22; 0,82)	TAK
			Nie	b/d (b/d)	13	8,4 (b/d)	11	0,37 (0,12; 1,18)	NIE
Wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego		Tak	13,9 (b/d)	10	5,3 (b/d)	6	0,73 (0,18; 2,95)	NIE	
		Nie	11,6 (b/d)	30	4,5 (b/d)	34	0,38 (0,20; 0,72)	TAK	
GO29365 (EMA 2019)		Tak (analiza skorygowana o czynniki progностyczne)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,44 (0,25; 0,77)	TAK	
GO29365 (Sehn 2019)	Klasyfikacja DLBCL wg WHO [^]	ABC	12,8 (b/d)	19	4,7 (b/d)	19	0,34 (0,15; 0,74)	TAK	
		GCB	8,9 (b/d)	15	3,8 (b/d)	17	0,56 (0,24; 1,29)	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
		Klasyfikacja DLBCL wg COO ^{^^}	ABC	15,38 (10,45; n/o)	17	4,73 (3,68; 14,95)	18	0,21 (0,09; 0,51)	TAK
			GCB	7,23 (4,11; n/o)	15	3,81 (1,87; n/o)	17	0,57 (0,25; 1,31)	NIE
		Status DEL DLBCL	nie-DEL	9,95 (4,44; n/o)	12	4,53 (3,68; n/o)	13	0,58 (0,24; 1,40)	NIE
			DEL	8,90 (6,18; n/o)	11	4,60 (1,48; n/o)	6	0,39 (0,12; 1,22)	NIE
GO29365 (EMA 2019)	22,3 mies.	Oporny DLBCL		b/d	40	b/d	40	0,42 (0,24; 0,74)	TAK
OS (populacja AT)									
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Ogółem		11,8 (8,9; n/o)	37	4,7 (3,7; 8,3)	39	0,46 (0,26; 0,81)	TAK p=0,01

*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania lub na podstawie 95% CI

**za wyjątkiem wyników dla chorych ogółem, klasyfikacji DLBCL wg COO i statusu DEL DLBCL, dane pochodziły z analizy *post-hoc*

***analiza z zastosowaniem wielokrotnej regresji Cox'a po dopasowaniu względem potencjalnych czynników prognostycznych i charakterystyki chorych z początku badania wykazała wielkość efektu w zakresie od 0,43 (95% CI: 0,24; 0,78; p=0,005) do 0,46 (95% CI: 0,26; 0,82; p=0,008)

^populacja chorych wyodrębniona w ramach centralnego przeglądu patologii, wykonanego retrospektywnie, w celu klasyfikacji chorych zgodnie z kryteriami WHO z 2016 r.

^klasyfikacja COO za pomocą technologii NanoString LST, a w przypadku braku dostępnych danych chorych klasyfikowano na podstawie centralnego przeglądu patologii (HistoGeneX)

^^stratyfikowana analiza; niestratyfikowana analiza – HR (95% CI) wynosił 0,47 (0,25; 0,89)

#na figurze 2D wskazano 0,42 (0,24; 0,74) – przyczyna rozbieżności jest nieznana

◇wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wynosił odpowiednio 80,0%, 70,0% i 60,0%

◇◇wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wynosił odpowiednio 13,9%, 13,9% i 13,9%

◇◇◇wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wynosił odpowiednio 45,5%, 36,4%, 36,4%

◊wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wynosił odpowiednio 25,9%, 25,9% i 25,9%

◊◊wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wynosił odpowiednio 70,6%, 51,3%, 32,1%

◊◊◊wskaźnik 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wynosił odpowiednio 26,6%, 26,6% i 19,9%

┌ dane z datą odcięcia 11 października 2018 roku

┌┌stratyfikowana analiza; niestratyfikowana analiza – HR (95% CI) wynosił 0,26 (0,08; 0,86)

[[stratyfikowana analiza; niestratyfikowana analiza – HR (95% CI) wynosił 0,47 (0,25; 0,89)

3.6.6. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2019*, czas przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) był dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 6,4 mies. i 2 mies. HR dla tego punktu końcowego wyniósł 0,30 (95% CI: 0,18; 0,50), co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia zdarzenia o 70% w grupie badanej w porównaniu z kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 12.
Czas przeżycia wolnego od zdarzenia

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od zdarzenia* – ocena według badacza (populacja ITT)							
<i>GO29365 (EMA 2019)</i>	22,3 mies.	6,4 (4,0; 11,1)	29 [^]	2,0 (1,5; 3,1)	38 [^]	0,30 (0,18; 0,50)	TAK

*ocena na podstawie wyniku badania PET-TK lub TK

[^]liczba chorych ze zdarzeniem

3.7. Ocena bezpieczeństwa POL+BR względem BR na podstawie randomizowanego badania GO29365

Porównanie bezpieczeństwa POL+BR względem BR w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie badania GO29365 (publikacja *Sehn 2019*). Uwzględniono także dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa z badania GO29365 przedstawione w publikacji *EMA 2019*. W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania GO29365 w przeglądzie *EUnetHTA 2020*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- transfuzje;
- leczenie wspomagające.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.7.1. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu

W badaniu GO29365, zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu ogółem odnotowano u 5,1% chorych w grupie badanej i 2,6% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 13.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem prowadzących do zgonu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GO29365 (EMA 2019)	22,3 mies.	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu ogółem	2 (5,1)*	39	1 (2,6)**	39	2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE

*w tym 1 przypadek 1 przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u 72-letniej chorej, która ukończyła 6 cykli leczenia 1 przypadek obrzęku płuc u 56-letniego mężczyzny

**wstrząs septyczny

3.7.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy badanej (23,1%) niż z grupy kontrolnej (28,2%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądającym prowadzącym do zgonu były zakażenia, które wystąpiły u 10,3% chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Jak wskazali autorzy badania, wiele zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu odnotowano po wystąpieniu progresji choroby. Zdarzenia te, które wystąpiły w czasie 35 dni od rozpoczęcia leczenia zaobserwowano u 7,7% chorych z grupy POL+BR i 10,3% chorych z grupy BR, natomiast zdarzenia, które wystąpiły w czasie okresu obserwacji odnotowano u 15,4% chorych z grupy badanej i 17,9% chorych z grupy kontrolnej. W tym wypadku także nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu									
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem	9 (23,1)	39	11 (28,2)	39	0,76 (0,28; 2,12)	-0,05 (-0,24; 0,14)	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które wystąpiły w czasie 35 dni od rozpoczęcia leczenia	3 (7,7)*		4 (10,3)**		0,73 (0,15; 3,50)	-0,03 (-0,15; 0,10)	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które wystąpiły w czasie okresu obserwacji [^]	6 (15,4)***		7 (17,9) ^{^^}		0,83 (0,25; 2,74)	-0,03 (-0,19; 0,14)	NIE
		Zakażenia prowadzące do zgonu	4 (10,3)		4 (10,3)		1,00 (0,23; 4,32)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE

*zapalenie płuc, krwioplucie, obrzęk płucny

**udar naczyniowy mózgu, posocznica (u 2 chorych), zapalenie płuc

***wstrząs dystrybucyjny (progresja choroby), zapalenie płuc (progresja choroby), niewydolność nerek (progresja choroby), krwotok śródczaszkowy (progresja choroby), opryszczkowe zapalenie mózgu i posocznica

[^]włącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły w ramach progresji choroby

^{^^}dysfunkcja wielu narządów (u 2 chorych; oba w ramach progresji choroby), krwotok mózgowy (progresja choroby), leukoencefalopatia (progresja choroby), posocznica (progresja choroby), niewydolność serca i zgon z nieznaną przyczyną

3.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu GO29365, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 64,1% chorych w grupie badanej i u 61,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowano występowanie zdarzeń głównie u pojedynczych chorych, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Dla żadnego z rozpatrywanych zdarzeń nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	25 (64,1)	39	24 (61,5)	39	1,12 (0,45; 2,80)	0,03 (-0,19; 0,24)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Dowolny	11 (28,2)	39	12 (30,8)	39	0,88 (0,33; 2,34)	-0,03 (-0,23; 0,18)	NIE
GO29365 (EMA 2019)		Zapalenie płuc		3 (7,7)		3 (7,7)		1,00 (0,19; 5,29)	0,00 (-0,12; 0,12)	NIE
		Sepsa		2 (5,1)		2 (5,1)		1,00 (0,13; 7,48)	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Dowolny	6 (15,4)	39	5 (12,8)	39	1,24 (0,34; 4,45)	0,03 (-0,13; 0,18)	NIE
GO29365 (EMA 2019)		Gorączka neutropeniczną		4 (10,3)		4 (10,3)		1,00 (0,23; 4,32)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		Niedokrwistość		2 (5,1)		1 (2,6)		2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE
		Trombocytopenia		2 (5,1)		1 (2,6)		2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE
		Neutropenia		1 (2,6)		2 (5,1)		0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Dowolny	2 (5,1)	39	3 (7,7)	39	0,65 (0,10; 4,11)	-0,03 (-0,13; 0,08)	NIE
Zaburzenia serca										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia serca ogółem	Dowolny	1 (2,6)	39	2 (5,1)	39	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Dowolny	2 (5,1)	39	0 (0,0)	39	7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Dowolny	3 (7,7)	39	2 (5,1)	39	1,54 (0,24; 9,78)	0,03 (-0,08; 0,13)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Dowolny	6 (15,4)	39	5 (12,8)	39	1,24 (0,34; 4,45)	0,03 (-0,13; 0,18)	NIE
		Krwotok z wrzodu dwunastnicy		2 (5,1)		0 (0,0)		7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Dowolny	4 (10,3)	39	4 (10,3)	39	1,00 (0,23; 4,32)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
GO29365 (EMA 2019)		Gorączka		4 (10,3)		0 (0,0)		8,01 (1,09; 59,17)	0,10 (-0,001; 0,21)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
GO29365 (EUnetHTA 2020)		Niewydolność wielonarządowa		0 (0,0)		2 (5,1)		0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,13; 0,03)	NIE
Badania diagnostyczne										
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Dowolny	2 (5,1)	39	1 (2,6)	39	2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE

3.7.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu u wszystkich chorych w grupie badanej i u 97% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o 3-4. stopniu nasilenia wystąpiły zaś u około 85% chorych stosujących terapię POL+BR i u około 72% chorych przyjmujących BR. W obu przypadkach różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły w badaniu u 33,3% chorych z grupy badanej i 10,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie POL+BR należały niedokrwistość (53,8%), neutropenia (53,8%), trombocytopenia (48,7%) i neuropatia obwodowa (43,6%), natomiast w grupie BR były to nudności (41,0%), neutropenia (38,5%) i zmęczenie (35,9%).

Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano niedokrwistość o dowolnym stopniu nasilenia (53,8% vs 25,6% chorych), zaburzenia układu nerwowego ogółem o dowolnym stopniu nasilenia (51,3% vs 28,2%), limfopenię o dowolnym i 3.-4. stopniu nasilenia (12,8% vs 0,0%), neuropatię obwodową o dowolnym stopniu nasilenia (43,6% vs 7,7%), obwodową neuropatię czuciową o dowolnym stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%) i zaburzenia naczyniowe ogółem o ≥ 3 . stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%).

Mimo, że neuropatię obwodową obserwowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej, to u chorych stosujących POL+BR zdarzenie to miało głównie 1. stopień nasilenia (11 (64,7%) spośród 17 chorych ze zdarzeniem) i ustąpiło ono u 10 (58,8%) chorych, a u 1 (5,9%) chorego uległo ono poprawie.

W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 16.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane												
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	39 (100,0)	39	38 (97,4)	39	3,08 (0,12; 77,91)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE	
			3.- 4	33 (84,6)		28 (71,8)#		2,16 (0,71; 6,59)	0,13 (-0,05; 0,31)	n/d	NIE	
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	Dowolny	13 (33,3)	39	4 (10,3)^	39	4,38 (1,28; 14,97)	0,23 (0,05; 0,41)	4 (2; 20)	TAK	
GO29365 (EUnetHTA 2020)		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania bendamustyny		13 (33,3)		6 (15,4)		39	2,75 (0,92; 8,22)	0,18 (-0,01; 0,37)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania rytuksymabu		12 (30,8)		6 (15,4)		39	2,44 (0,81; 7,37)	0,15 (-0,03; 0,34)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Dowolny	21 (53,8)	39	20 (51,3)	39	1,11 (0,46; 2,70)	0,03 (-0,20; 0,25)	n/d	NIE	
GO29365 (Sehn 2019)			3.- 4.	9 (23,1)		8 (20,5)		1,16 (0,40; 3,41)	0,03 (-0,16; 0,21)	n/d	NIE	
GO29365 (EUnetHTA 2020)			≥3.	11 (28,2)		12 (30,8)		0,88 (0,33; 2,34)	-0,03 (-0,23; 0,18)	n/d	NIE	
GO29365 (EUnetHTA 2020)			Zapalenie płuc	Dowolny		5 (12,8)		4 (10,3)	1,29 (0,32; 5,20)	0,03 (-0,12; 0,17)	n/d	NIE
		≥3.		3 (7,7)		1 (2,6)		3,17 (0,31; 31,86)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE	
		Sepsa	≥3.	2 (5,1)		2 (5,1)		1,00 (0,13; 7,48)	0,00 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	≥3.	1 (2,6)	39	2 (5,1)	39	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Dowolny	32 (82,1)	39	25 (64,1)	39	2,56 (0,90; 7,30)	0,18 (-0,01; 0,37)	n/d	NIE
			≥3.	28 (71,8)		22 (56,4)		1,97 (0,77; 5,04)	0,15 (-0,06; 0,36)	n/d	NIE
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Niedokrwistość	Dowolny	21 (53,8)	39	10 (25,6)	39	3,38 (1,30; 8,80)	0,28 (0,07; 0,49)	3 (2; 14)	TAK
			3.- 4.	11 (28,2)		7 (17,9)		1,80 (0,61; 5,26)	0,10 (-0,08; 0,29)	n/d	NIE
		Neutropenia	Dowolny	21 (53,8)		15 (38,5)		1,87 (0,76; 4,60)	0,15 (-0,06; 0,37)	n/d	NIE
			3.- 4.	18 (46,2)		13 (33,3)		1,71 (0,69; 4,29)	0,13 (-0,09; 0,34)	n/d	NIE
		Trombocytopenia	Dowolny	19 (48,7)		11 (28,2)		2,42 (0,95; 6,18)	0,21 (-0,01; 0,42)	n/d	NIE
			3.- 4.	16 (41,0)		9 (23,1)		2,32 (0,87; 6,18)	0,18 (-0,02; 0,38)	n/d	NIE
		Limfopenia	Dowolny	5 (12,8)		0 (0,0)		8,24 (1,36; 49,90)	0,13 (0,02; 0,24)	7 (4; 50)	TAK
			3.- 4.	5 (12,8)		0 (0,0)		8,24 (1,36; 49,90)	0,13 (0,02; 0,24)	7 (4; 50)	TAK
		Gorączka neutropeniczna	Dowolny	4 (10,3)		5 (12,8)		0,78 (0,19; 3,14)	-0,03 (-0,17; 0,12)	n/d	NIE
			3.- 4.	4 (10,3)		5 (12,8)		0,78 (0,19; 3,14)	-0,03 (-0,17; 0,12)	n/d	NIE
GO29365 (EUnetHTA 2020)		Leukopenia	Dowolny	5 (12,8)		5 (12,8)		1,00 (0,27; 3,77)	0,00 (-0,15; 0,15)	n/d	NIE
			≥3.	3 (7,7)		3 (7,7)		1,00 (0,19; 5,29)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
GO29365 (Sehn 2019)		Pancytopenia	≥3.	2 (5,1)		0 (0,0)		7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
			GO29365 (Sehn 2019)			Cytopenia prowadząca do redukcji dawki bendamustyny		Dowolny	4 (10,3)	3 (7,7)	1,37 (0,29; 6,58)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS			
				n (%)	N	n (%)	N							
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Dowolny	18 (46,2)	39	18 (46,2)	39	1,00 (0,41; 2,44)	0,00 (-0,22; 0,22)	n/d	NIE			
			≥3.	4 (10,3)		2 (5,1)		2,11 (0,36; 12,28)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE			
Zmniejszenie łaknienia		Dowolny	10 (25,6)	8 (20,5)		1,34 (0,46; 3,85)		0,05 (-0,14; 0,24)	n/d	NIE				
		3.- 4.	1 (2,6)	0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)		0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE				
Hipopkaliemia		Dowolny	4 (10,3)	3 (7,7)		1,37 (0,29; 6,58)		0,03 (-0,10; 0,15)	n/d	NIE				
		≥3.	3 (7,7)	1 (2,6)		3,17 (0,31; 31,86)		0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE				
Hipoalbuminemia		Dowolny	5 (12,8)	2 (5,1)		2,72 (0,49; 14,96)		0,08 (-0,05; 0,20)	n/d	NIE				
Hipomagnezemia		Dowolny	1 (2,6)	4 (10,3)		0,23 (0,02; 2,16)		-0,08 (-0,18; 0,03)	n/d	NIE				
Zaburzenia psychiczne														
GO29365 (EUnetHTA 2020)		22,3 mies.	Zaburzenia psychiczne ogółem	Dowolny		8 (20,5)		39	6 (15,4)	39	1,42 (0,44; 4,56)	0,05 (-0,12; 0,22)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego														
GO29365 (EUnetHTA 2020)		22,3 mies.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Dowolny		20 (51,3)		39	11 (28,2)	39	2,68 (1,05; 6,85)	0,23 (0,02; 0,44)	4 (2; 50)	TAK
	≥3.			3 (7,7)	4 (10,3)	0,73 (0,15; 3,50)	-0,03 (-0,15; 0,10)		n/d		NIE			
Neuropatia obwodowa*	Dowolny [^]		17 (43,6)**	3 (7,7)	9,27 (2,44; 35,31)	0,36 (0,18; 0,54)	2 (1; 5)		TAK					
	3.- 4.		0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d		NIE					
Zwroty głowy	Dowolny		5 (12,8)	3 (7,7)	1,76 (0,39; 7,96)	0,05 (-0,08; 0,19)	n/d		NIE					
Obwodowa neuropatia czuciowa			6 (15,4)	0 (0,0)	8,49 (1,62; 44,43)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)		TAK					
Zaburzenia serca														
	22,3 mies.		Zaburzenia serca	Dowolny	3 (7,7)	39	8 (20,5)		39		0,32 (0,08; 1,32)	-0,13 (-0,28; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GO29365 (EUnetHTA 2020)			≥3.	1 (2,6)		2 (5,1)		0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
		Migotanie przedsionków	Dowolny	0 (0,0)		4 (10,3)		0,12 (0,02; 0,92)	-0,10 (-0,21; 0,001)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Dowolny	7 (17,9)	39	12 (30,8)	39	0,49 (0,17; 1,43)	-0,13 (-0,32; 0,06)	n/d	NIE
			≥3.	6 (15,4)		0 (0,0)		8,49 (1,62; 44,43)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)	TAK
		Nadciśnienie	≥3.	2 (5,1)		0 (0,0)		7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
		Niedociśnienie	Dowolny	3 (7,7)		5 (12,8)		0,57 (0,13; 2,56)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	NIE
			≥3.	2 (5,1)		0 (0,0)		7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Dowolny	15 (38,5)	39	16 (41,0)	39	0,90 (0,36; 2,23)	-0,03 (-0,24; 0,19)	n/d	NIE
		Kaszel		6 (15,4)		8 (20,5)		0,70 (0,22; 2,26)	-0,05 (-0,22; 0,12)	n/d	NIE
		Wysięk opłucnowy		2 (5,1)		4 (10,3)		0,47 (0,08; 2,75)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
GO29365 (EUnetHTA 2020)		Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Dowolny	32 (82,1)		25 (64,1)		2,56 (0,90; 7,30)	0,18 (-0,01; 0,37)	n/d	NIE
			≥3.	9 (23,1)		5 (12,8)		2,04 (0,62; 6,76)	0,10 (-0,07; 0,27)	n/d	NIE
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Biegunka	Dowolny	15 (38,5)	39	11 (28,2)	39	1,59 (0,62; 4,11)	0,10 (-0,11; 0,31)	n/d	NIE
			3.- 4.	1 (2,6)		1 (2,6)		1,00 (0,06; 16,58)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
GO29365 (EUnetHTA 2020)			≥3.	1 (2,6)		2 (5,1)		0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
		Nudności	Dowolny	12 (30,8)		16 (41,0)		0,64 (0,25; 1,62)	-0,10 (-0,31; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GO29365 (Sehn 2019)			3.- 4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zaparcie	Dowolny	7 (17,9)		8 (20,5)		0,85 (0,27; 2,62)	-0,03 (-0,20; 0,15)	n/d	NIE
GO29365 (EUnetHTA 2020)			3.- 4.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Wymioty	Dowolny	7 (17,9)		5 (12,8)		1,49 (0,43; 5,17)	0,05 (-0,11; 0,21)	n/d	NIE
		Ból brzucha	Dowolny	4 (10,3)		4 (10,3)		1,00 (0,23; 4,32)	0,00 (-0,13; 0,13)	n/d	NIE
			≥3.	2 (5,1)		1 (2,6)		2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
		Ból nadbrzusza	Dowolny	5 (12,8)		2 (5,1)		2,72 (0,49; 14,96)	0,08 (-0,05; 0,20)	n/d	NIE
		Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	3 (7,7)		4 (10,3)		0,73 (0,15; 3,50)	-0,03 (-0,15; 0,10)	n/d	NIE
		Krwotok z wrzodu dwunastnicy	≥3.	2 (5,1)		0 (0,0)		7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Dowolny	12 (30,8)	39	11 (28,2)	39	1,13 (0,43; 3,00)	0,03 (-0,18; 0,23)	n/d	NIE
			≥3.	1 (2,6)		4 (10,3)		0,23 (0,02; 2,16)	-0,08 (-0,18; 0,03)	n/d	NIE
		Świąd	Dowolny	5 (12,8)		4 (10,3)		1,29 (0,32; 5,20)	0,03 (-0,12; 0,17)	n/d	NIE
		Wysypka	Dowolny	2 (5,1)		5 (12,8)		0,37 (0,07; 2,02)	-0,08 (-0,20; 0,05)	n/d	NIE
≥3.	0 (0,0)		3 (7,7)	0,13 (0,01; 1,27)	-0,08 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Dowolny	16 (41,0)	39	11 (28,2)	39	1,77 (0,69; 4,56)	0,13 (-0,08; 0,34)	n/d	NIE
		Ból pleców		2 (5,1)		4 (10,3)		0,47 (0,08; 2,75)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Dowolny	27 (69,2)	39	26 (66,7)	39	1,13 (0,43; 2,91)	0,03 (-0,18; 0,23)	n/d	NIE
			≥3.	2 (5,1)		5 (12,8)		0,37 (0,07; 2,02)	-0,08 (-0,20; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GO29365 (Sehn 2019)		Zmęczenie	Dowolny	14 (35,9)	39	14 (35,9)	39	1,00 (0,40; 2,52)	0,00 (-0,21; 0,21)	n/d	NIE
			3.- 4.	1 (2,6)		1 (2,6)		1,00 (0,06; 16,58)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		Gorączka	Dowolny	13 (33,3)		9 (23,1)		1,67 (0,61; 4,53)	0,10 (-0,10; 0,30)	n/d	NIE
			3.- 4.	1 (2,6)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
GO29365 (EUnetHTA 2020)		Dreszcze	Dowolny	4 (10,3)	3 (7,7)	1,37 (0,29; 6,58)	0,03 (-0,10; 0,15)	n/d	NIE		
		Astenia	Dowolny	4 (10,3)	6 (15,4)	0,63 (0,16; 2,43)	-0,05 (-0,20; 0,10)	n/d	NIE		
		Niewydolność wielonarządowa	≥3.	0 (0,0)	2 (5,1)	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE		
Badania diagnostyczne											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Dowolny	15 (38,5)	39	13 (33,3)	39	1,25 (0,49; 3,16)	0,05 (-0,16; 0,26)	n/d	NIE
			≥3.	5 (12,8)		6 (15,4)		0,81 (0,22; 2,91)	-0,03 (-0,18; 0,13)	n/d	NIE
		Obniżenie liczby limfocytów	≥3.	1 (2,6)		3 (7,7)		0,32 (0,03; 3,18)	-0,05 (-0,15; 0,05)	n/d	NIE
		Obniżenie masy ciała	Dowolny	5 (12,8)		3 (7,7)		1,76 (0,39; 7,96)	0,05 (-0,08; 0,19)	n/d	NIE
		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Dowolny	3 (7,7)		4 (10,3)		0,73 (0,15; 3,50)	-0,03 (-0,15; 0,10)	n/d	NIE
		Obniżenie liczby białych krwinek	Dowolny	1 (2,6)		4 (10,3)		0,23 (0,02; 2,16)	-0,08 (-0,18; 0,03)	n/d	NIE
≥3.											
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
GO29365 (EUnetHTA 2020)	22,3 mies.	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Dowolny	4 (10,3)	39	7 (17,9)	39	0,52 (0,14; 1,95)	-0,08 (-0,23; 0,08)	n/d	NIE

*w tym: obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zmniejszone wyczuwanie wibracji, hipoestezja, parestezja

**w tym u 11 (28,2%) chorych neuropatia obwodowa miała 1. stopień nasilenia, a u 6 (15,4%) 2. stopień nasilenia; neuropatia obwodowa ustąpiła u 10 (58,8%) chorych i uległa poprawie u 1 (5,9%) chorego w klinicznym punkcie odcięcia danych; neuropatia obwodowa była jedynym powodem zmniejszenia dawki polatuzumabu wedotyny, które odnotowano u 2 (5,1%) chorych (oba zdarzenia miały 2. stopień nasilenia); w obu przypadkach zdarzenie to ustąpiło

^w raporcie EUnetHTA 2020 wskazano 6 (15,4%); przyczyna rozbieżności jest nieznana

^^w raporcie *EUnetHTA 2020* wskazano 9 (23,1%) i 1 (2,6%); przyczyna rozbieżności jest nieznana
#w tabeli A3 wskazano 29 (74,4%)

3.7.4. Transfuzje

Mimo że w grupie POL+BR odnotowano wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość czy trombocytopenia o 3.- 4. stopniu nasilenia w porównaniu w grupą BR (jak wskazano w podrozdziale powyżej), tak częstość wykonanych transfuzji krwinek czerwonych lub transfuzji płytek krwi była zbliżona w obu grupach (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

Transfuzję czerwonych krwinek przeprowadzono u 25,6% chorych z grupy badanej i 20,5% chorych z grupy kontrolnej, natomiast transfuzję płytek krwi u 15,4% chorych w obu grupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Częstość wykonywania transfuzji

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Transfuzje									
GO29365 (Sehn 2019)	22,3 mies.	Transfuzja czerwonych krwinek	10 (25,6)	39	8 (20,5)	39	1,34 (0,46; 3,85)	0,05 (-0,14; 0,24)	NIE
		Transfuzja płytek krwi	6 (15,4)		6 (15,4)		1,00 (0,29; 3,42)	0,00 (-0,16; 0,16)	NIE

3.7.5. Leczenie wspomagające

W badaniu GO29365 chorzy mogli stosować określone leczenie wspomagające, m.in. GCSF w celu leczenia i profilaktyki neutropenii. Zastosowanie GCSF było dozwolone za zgodą badacza.

Ogółem 71,8% chorych z grupy POL+BR i 61,5% chorych z grupy BR przyjęło co najmniej jedną dawkę GCSF. W odniesieniu do częstości stosowania GCSF różnica między grupami nie była znamieną statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 18.
Częstość stosowania GCSF

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	POL+BR		BR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zastosowanie ≥ 1 dawki GCSF								
<i>GO29365</i> (<i>Sehn 2019</i>)	22,3 mies.	28 (71,8)	39	24 (61,5)	39	1,59 (0,62; 4,11)	0,10 (-0,11; 0,31)	NIE

3.8. Ocena skuteczności terapii POL+BR na podstawie badań obserwacyjnych

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ocenę skuteczności POL+BR na podstawie wyników badań obserwacyjnych: *Dimou 2021*, *Segman 2021* i *Smith 2021*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.8.1. Odpowiedź na leczenie

3.8.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Dimou 2021* ORR i CR po zakończeniu leczenia odnotowano odpowiednio u około 35% i 20% chorych z pełnej kohorty ocenianej w ramach skuteczności. PR i SD odnotowano zaś u odpowiednio około 14% i 12% chorych, a progresję choroby u 43%. Najlepsza odpowiedź na leczenie w pełnej kohorcie wystąpiła zaś u około 43% (ORR), 25% (CR), 18% (PR), 12% (SD) i 35% (PD). W badaniach *Segman 2021* i *Smith 2021* w populacji ogólnej ORR odnotowano u odpowiednio 63% i 50% chorych. U chorych na DLBCL, nieokreślony, bez transformacji w badaniu *Smith 2021* ORR wystąpił u około 54%, CR u 30% a PR u 23%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie po zakończeniu leczenia					
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	ORR	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	17 (34,7)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	17 (38,6)#	44

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
		CR	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	10 (20,4)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	10 (22,7)	44
		PR	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	7 (14,3)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	7 (15,9)	44
		SD	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	6 (12,2)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	6 (13,6)	44
		PD	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	21 (42,9)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	21 (47,7)	44
		Niemożliwe do określenia	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	5 (10,2)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	n/o	44
Najlepsza odpowiedź na leczenie					
Dimou 2021	10,8 mies.*	ORR	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	21 (42,9)***	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	21 (47,7)◇	44
		CR	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	12 (24,5)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	12 (27,3)◇◇	44
		PR	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	9 (18,4)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	9 (20,5)	44
		SD	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	6 (12,2)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	6 (13,6)	44
		PD	Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	17 (34,7)	49
			Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	17 (38,6)	44
			Pełna kohorta oceniana w ramach analizy skuteczności	5 (10,2)	49

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
		Nieemożliwe do określenia	Chorzy u których możliwa była ocena odpowiedzi**	n/o	44
Odpowiedź na leczenie					
<i>Segman 2021</i>	b/d	ORR	Ogółem	20 (62,5)	32
<i>Smith 2021</i>	121 dni		DLBCL, nieokreślony, bez transformacji	23 (53,5) ^{^^}	43 [^]
			Wcześniejsze CAR-T ³³	7 (41,2)	17 [^]
<i>Segman 2021</i>	b/d	CR	Ogółem	12 (37,5)	32
<i>Smith 2021</i>	121 dni		DLBCL, nieokreślony, bez transformacji	13 (30,2)	43 [^]
			Wcześniejsze CAR-T	2 (11,8)	17 [^]
<i>Smith 2021</i>	121 dni	PR	DLBCL, nieokreślony, bez transformacji	10 (23,3)	43 [^]

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

**co najmniej 1 ocena odpowiedzi na podstawie badania TK

***mediana liczby wcześniejszych linii leczenia u tych chorych wynosiła 2 (zakres: 1; 7), u 6 chorych występował stan sprawności równy 2 a u 2 chorych wynosił on 3-4; u 13 z 21 chorych z odpowiedzią wykonano PET-TK po zakończeniu terapii POL+BR, zgodnie z decyzją lekarza, i u 9 chorych wykazano CR wg wyniku PET. Spośród 21 chorych z odpowiedzią, u 12 nie wykazano progresji choroby w czasie mediany OBS wynoszącej 10,5 mies. (95% CI: 4,5; 16) i chorzy ci nie otrzymali dalszej terapii. U 2 chorych z CR u których występował stan sprawności wynoszący 3-4 nie odnotowano w czasie trwania badania progresji choroby i chorzy ci byli nadal żywi po odpowiednio 15,7 i 12,5 mies. obserwacji

[^]chorzy u których możliwe było wykonanie oceny

^{^^}w publikacji podano 53%

[#]w publikacji wskazano 40%, przyczyna rozbieżności jest nieznaną

^{##}wszystkie CR zostały potwierdzone za pomocą tomografii komputerowej pozytonowej tomografii emisyjnej fluoru-18 fluorodeoksyglukozy

[◇]w publikacji wskazano 49%, przyczyna rozbieżności jest nieznaną

^{◇◇}w publikacji wskazano 28%, przyczyna rozbieżności jest nieznaną

3.8.1.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Dimou 2021* mediana czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji wynosił 4 miesiące.

³³ terapia z wykorzystaniem limfocytów T zawierających chimeryczny receptor antygenowy

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 20.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				Mediana (95% CI)	N
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie [mies.]	Ogółem	4 (1; 6)	49

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

3.8.1.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Dimou 2021* w populacji ogólnej mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 8,7 mies. W badaniu *Smith 2021* mediana ta wynosiła 152 dni w populacji ogólnej i populacji DLBCL NOS, bez transformacji.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 21.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				Mediana (95% CI)	N
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Czas trwania odpowiedzi na leczenie [mies.]	Ogółem	8,7 (4,0; 16,0)	49
<i>Smith 2021</i>	121 dni	Czas trwania odpowiedzi na leczenie [dni]		DLBCL NOS, bez transformacji	152 (b/d)**^
				152 (b/d)^	51

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

**mediana nie została osiągnięta u chorych z CR

^brak dokładnych danych czy wynik podano jako medianę

3.8.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

3.8.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu *Dimou 2021* mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 4 mies. Autorzy badania *Dimou 2021* wskazali iż analiza jednowymiarowa i analiza wieloczynnikowa wykazała iż młodszy wiek (≤ 60 lat) i krótszy czas do rozpoczęcia terapii POL były jedynymi czynnikami związanymi z gorszym PFS (HR: 3,21; 95% CI: 1,58; 6,54, $p = 0,001$ dla wieku ≤ 60 r.ż. i HR =

2,47, 95% CI:1,23; 4,94, $p = 0.011$ dla czasu do rozpoczęcia terapii POL). Okres 16 miesięcy został wybrany arbitralnie, ponieważ odpowiada to mniej więcej 1 rokowi od zakończenia pierwszego leczenia i koreluje z tempem wzrostu choroby. Poziomy LDH w surowicy ponad dwukrotnie wyższe niż górna granica normy ($LDH > 2x$) miały marginalne znaczenie w analizie wstecznej.

Analiza danych demograficznych ≤ 60 r.ż. i > 60 r.ż. wykazała że w badaniu *Dimou 2021* chorzy młodsi chorzy byli częściej płci męskiej (79% vs. 37%, $p = 0,004$), intensywniej leczeni wcześniej (≥ 3 wcześniejsze linie w 68% vs. wobec 43%, $p = 0,086$). Młodszy chorzy również mieli liczbowo - ale nie istotnie wyższą częstość występowania $LDH \geq 2x$ GGN (32% vs 18%, $p = 0,28$), oporność na leczenie I rzutu (74% vs 63%, $p = 0,45$), oporność na leczenie POL (84% vs 73%, $p = 0,37$) i ekspozycję na ASCT (21% vs. 13%, $p = 0,48$).

W badaniu *Smith 2021* mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 2 miesiące. U chorych z DLBCL NOS, bez transformacji mediana ta była zbliżona do mediany PFS u chorych z populacji ogólnej.

W badaniu *Smith 2021* autorzy wskazali iż PFS był istotnie dłuższy u chorych z CR względem pozostałych (PFS n/o vs. 36 dni; $P < 0,001$) i chorych wykazujących odpowiedź na terapię POL (PFS, 152 dni vs. 27 dni; $P < 0,001$). Chory wykazujący oporność na poprzednia terapię wykazywali gorszy PFS (57 dni vs. n/o; $P = 0,003$). $RQ^{34} < 6$ mies./schemat także wskazywał na gorszy PFS (36 dni vs. 97 dni for $RQ \geq 6$ mies./schemat; $P = 0,02$). Nie wykazano wpływu czynników takich jak płeć, transformacja w wywiadzie, mediana wieku, podwyższone LDH, ECOG > 1 , zajęcie pozawązłowe > 1 , wcześniejsza terapia BEN (u 8 chorych) czy wcześniejsza terapia CAR-T.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 22.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby					

³⁴ wskaźnik remisji

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR		
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	PFS	Ogółem	4,0 (2,3; 5,8)	49	
<i>Smith 2021</i>	121 dni				2,0 (b/d)	69
			Chorzy z CR	n/o	b/d	
			Chorzy bez CR	36 (b/d)**		
			Odpowiedź na terapię POL	152 (b/d)**		
			Brak odpowiedzi na terapię POL	27 (b/d)**		
			Oporność na bezpośredni wcześniejszy schemat	57 (b/d)**		
			Brak oporności na bezpośredni wcześniejszy schemat	n/o (b/d)		
			RQ < 6 mies./schemat	36 (b/d)**		
			RQ ≥ 6 mies./schemat	97 (b/d)**		

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

**dni

3.8.2.2. Częstość występowania progresji choroby

W badaniu *Dimou 2021* u chorych stosujących POL+BR progresję choroby w populacji ogólnej stwierdzono u 75,5% chorych. Częściej progresję choroby obserwowano w podgrupie chorych ≤60 r.ż. (94,7% vs 63,3% chorych >60 r.ż.) oraz wśród kobiet (84,6% vs 65,2% mężczyzn), u chorych z opornością na ostatnią linię leczenia (81,6% vs 54,5% chorych bez oporności na ostatnią linię leczenia), u chorych zajęciem pozawęzłowym w chwili rozpoczęcia terapii POL (84,6% vs 65,2% chorych bez zajęcia pozawęzłowego) oraz u chorych z 1 lub 2 czynnikami ryzyka (odpowiednio 81,8% i 100% vs 57,9% chorych bez czynników ryzyka). W pozostałych podgrupach częstość występowania progresji choroby była podobna.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 23.

Częstość występowania progresji choroby – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*		Ogółem	37 (75,5)	49

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR	
					n (%)	N
		Progresja choroby	Wiek	>60 r.ż.	19 (63,3)	30 [^]
				≤60 r.ż.	18 (94,7)	19 ^{^^}
			Płeć	Mężczyźni	15 (65,2)	23
				Kobiety	22 (84,6)	26
			Oporność na pierwszą linię leczenia	Tak	26 (78,8)	33
				Nie	11 (68,8)	16
			Oporność na ostatnią linię leczenia	Tak	31 (81,6)	38
				Nie	6 (54,5)	11
			Czas do rozpoczęcia terapii POL od rozpoznania	≤16 mies.	16 (88,9)	18
				>16 mies.	21 (67,7)	31
			Wcześniejsze linie leczenia	≤2	18 (69,2)	26
				≥3	19 (82,6)	23
			Wcześniejsze ASCT	Tak	7 (87,5)	8
				Nie	30 (73,2)	41
			Stadium choroby przed rozpoczęciem terapii POL	I/II	13 (68,4)	19
				III/IV	23 (82,1)	28
			Stan prawności w chwili rozpoczęcia terapii POL	0-1	18 (78,3)	23
				2-4	8 (66,7)	12
			Objawy B w chwili rozpoczęcia terapii POL	Nie	25 (75,8)	33
				Tak	12 (75,0)	16
			Poziom LDH w chwili rozpoczęcia terapii POL	≤GGN	12 (80,0)	15
				1-2 x GGN	15 (71,4)	21
				>2 x GGN	9 (81,8)	11
			Zajęcie pozawęzłowe w chwili rozpoczęcia terapii POL	Nie	15 (65,2)	23
Tak	22 (84,6)	26				
Liczba czynników ryzyka ^{^^}	0	11 (57,9)	19			
	1	18 (81,8)	22			
	2	8 (100,0)	8			

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

[^]u 22 z 30 chorych podawano podobne uprzednio terapie

^^u wszystkich 19 chorych uprzednio zastosowano schematy oparte na platynie lub ifosfamidzie
^^^młodszy wiek (≤ 60 lat) i krótszy czas do rozpoczęcia terapii POL

3.8.2.3. Wskaźnik rocznego PFS

W badaniu *Dimou 2021* wskaźnik rocznego PFS w populacji ogólnej wyniósł 18%. Analiza demograficzna wykazała, że wyższą wartość wskaźnika rocznego PFS ($>20\%$) osiągnięto u chorych z opornością na ostatnią linię leczenia (44%), u chorych bez czynników ryzyka (ok. 42%), u chorych ze stanem sprawności wynoszącym 2-4 (33%), u chorych bez zajęcia pozawęzłowego (31%), u chorych po ≤ 2 liniach leczenia (29%), u chorych w stadium choroby I/II przed rozpoczęciem terapii POL (28%), u chorych >60 r.ż. (28%), u chorych z poziomem LDH 1-2 \times GGN w chwili rozpoczęcia terapii POL (23%), u chorych leczonych POL w czasie >16 mies. od rozpoznania (22%), oraz u chorych bez objawów B (21%). Najniższą wartość wskaźnika rocznego PFS ($<10\%$) obserwowano u chorych po ≥ 3 liniach leczenia (0%), u chorych z 2 czynnikami ryzyka (0%), u chorych ≤ 60 r.ż. (5%), u chorych leczonych POL w czasie ≤ 16 mies. od rozpoznania (8%) oraz u chorych z zajęciem pozawęzłowym w chwili rozpoczęcia terapii POL (9%).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Wskaźnik rocznego PFS – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR	
					Wskaźnik [%]	N
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Roczny PFS	Ogółem		18	49
			Wiek	>60 r.ż.	28	30 [^]
				≤ 60 r.ż.	5	19 ^{^^}
			Płeć	Mężczyźni	18	23
				Kobiety	14	26
			Oporność na pierwszą linię leczenia	Tak	19	33
				Nie	18	16
			Oporność na ostatnią linię leczenia	Tak	44	38
				Nie	15	11
			Czas do rozpoczęcia terapii POL od rozpoznania	≤ 16 mies.	8	18
>16 mies.	22	31				
Wcześniejsze linie leczenia	≤ 2	29	26			
	≥ 3	0	23			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR	
					Wskaźnik [%]	N
			Wcześniejsze ASCT	Tak	13	8
				Nie	20	41
			Stadium choroby przed rozpoczęciem terapii POL	I/II	28	19
				III/IV	10	28
			Stan prawności w chwili rozpoczęcia terapii POL	0-1	13	23
				2-4	33	12
			Objawy B w chwili rozpoczęcia terapii POL	Nie	21	33
				Tak	15	16
			Poziom LDH w chwili rozpoczęcia terapii POL	≤GGN	18	15
				1-2 x GGN	23	21
				>2 x GGN	18	11
			Zajęcie pozawęzłowe w chwili rozpoczęcia terapii POL	Nie	31	23
				Tak	9	26
			Liczba czynników ryzyka	0	42,1	19
				1	18,2	22
2	0	8				

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

^u 22 z 30 chorych podawano podobne uprzednio terapie

^^u wszystkich 19 chorych uprzednio zastosowano schematy oparte na platynie lub ifosfamidzie

^^^młodszy wiek (≤60 lat) i krótszy czas do rozpoczęcia terapii POL

3.8.3. Przeżycie całkowite

3.8.3.1. Czas przeżycia całkowitego

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyniosła w badaniach *Dimou 2021* i *Smith 2021* odpowiednio 8,5 oraz 5,3 miesiąca. Autorzy badania *Dimou 2021* wskazali iż analiza jednowymiarowa i analiza wieloczynnikowa wykazała iż poziom LDH >2x GGN i czas do rozpoczęcia terapii POL <16 mies. były związane z gorszym OS (HR: 4,46, 95% CI: 1,77; 11,23, p = 0,002 dla LDH > 2x GGN i HR: 3,32, 95% CI:1,44; 7,64, p = 0,005 dla czasu do rozpoczęcia terapii POL). Wiek nie był niezależnym czynnikiem prognostycznym dla OS.

W badaniu *Smith 2021* wykazano istotnie korzystny wpływ na OS dla CR (OS P = 0,005) i dowolnej odpowiedzi na terapię (P < 0,001).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Czas przeżycia całkowitego – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				Mediana (95% CI)	N
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	OS	Ogółem	8,5 (3,1; 13,8)	49
<i>Smith 2021</i>	121 dni			5,3 (b/d)	69
			DLBCL NOS, bez transformacji	n/o (b/d)	51

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

3.8.3.2. Wskaźnik rocznego OS

W badaniu *Dimou 2021* wskaźnik rocznego OS w populacji ogólnej wyniósł 45%. Analiza demograficzna wykazała, że najwyższą wartość wskaźnika rocznego OS (>50%) osiągnięto u chorych w stadium choroby I/II przed rozpoczęciem terapii POL (64%), u chorych bez oporności na pierwszą linię leczenia (56%), u chorych leczonych POL w czasie >16 mies. od rozpoznania (53%), u chorych z poziomem LDH 1-2 × GGN w chwili rozpoczęcia terapii POL (53%), u chorych >60 r.ż. (52%), u chorych z opornością na ostatnią linię leczenia (52%), u chorych po ≤2 liniach leczenia (52%), u chorych bez objawów B (52%) oraz u chorych ze stanem sprawności wynoszącym 0-1 i 2-4 (odpowiednio 52% i 51%). Najniższą wartość wskaźnika rocznego OS (<40%) obserwowano u chorych ≤60 r.ż. (30%), u chorych z opornością na pierwszą linię leczenia (39%), u chorych po ≥3 liniach leczenia (36%), u chorych w stadium choroby III/IV przed rozpoczęciem terapii POL (34%), u chorych z objawami B (32%) u chorych leczonych POL w czasie ≤16 mies. od rozpoznania (30%) oraz u chorych z poziomem LDH >2 × GGN w chwili rozpoczęcia terapii POL (20%).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 26.
Wskaźnik rocznego OS – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR		
				Wskaźnik [%]	N	
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Roczny OS	Ogółem	45	49	
			Wiek	>60 r.ż.	52	30 [^]
				≤60 r.ż.	30	19 ^{^^}
			Płeć	Mężczyźni	46	23

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR	
					Wskaźnik [%]	N
				Kobiety	42	26
			Oporność na pierwszą linię leczenia	Tak	39	33
				Nie	56	16
			Oporność na ostatnią linię leczenia	Tak	43	38
				Nie	52	11
			Czas do rozpoczęcia terapii POL od rozpoznania	≤16 mies.	30	18
				>16 mies.	53	31
			Wcześniejsze linie leczenia	≤2	52	26
				≥3	36	23
			Wcześniejsze ASCT	Tak	44	8
				Nie	45	41
			Stadium choroby przed rozpoczęciem terapii POL	I/II	64	19
				III/IV	34	28
			Stan prawności w chwili rozpoczęcia terapii POL	0-1	52	23
				2-4	51	12
			Objawy B w chwili rozpoczęcia terapii POL	Nie	52	33
				Tak	32	16
			Poziom LDH w chwili rozpoczęcia terapii POL	≤GGN	45	15
				1-2 x GGN	53	21
				>2 x GGN	20	11
			Zajęcie pozawęzłowe w chwili rozpoczęcia terapii POL	Nie	42	23
				Tak	46	26

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

^u 22 z 30 chorych podawano podobne uprzednio terapie

^u wszystkich 19 chorych uprzednio zastosowano schematy oparte na platynie lub ifosfamidzie

3.8.3.3. Częstość występowania zgonu

W badaniu *Dimou 2021* zgon w populacji ogólnej wystąpił u 51% chorych. Analiza demograficzna wykazała, że najwyższy odsetek zgonów (>60%) obserwowano w podgrupie

chorych z poziomem LDH $>2 \times$ GGN w chwili rozpoczęcia terapii POL (72,7%), u chorych leczonych POL w czasie ≤ 16 mies. od rozpoznania (72,2%), u chorych w stadium choroby III/IV przed rozpoczęciem terapii POL (64,3%), u chorych ≤ 60 r.ż. (63,2%) oraz u chorych z objawami B (62,5%). Najniższy odsetek zgonów ($<40\%$) stwierdzono w podgrupie chorych leczonych POL w czasie >16 mies. od rozpoznania (38,7%), u chorych bez oporności na pierwszą linię leczenia (37,5%), u chorych bez oporności na ostatnią linię leczenia (36,4%) oraz u chorych w stadium choroby I/II przed rozpoczęciem terapii POL (31,6%).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Częstość występowania zgonu – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR		
				n (%)	N	
Dimou 2021	10,8 mies.*	Zgon	Ogółem	25 (51,0) [#]	49	
			Wiek	>60 r.ż.	13 (43,3)	30 [^]
				≤ 60 r.ż.	12 (63,2)	19 ^{^^}
			Płeć	Mężczyźni	11 (47,8)	23
				Kobiety	14 (53,8)	26
			Oporność na pierwszą linię leczenia	Tak	19 (57,6)	33
				Nie	6 (37,5)	16
			Oporność na ostatnią linię leczenia	Tak	21 (55,3)	38
				Nie	4 (36,4)	11
			Czas do rozpoczęcia terapii POL od rozpoznania	≤ 16 mies.	13 (72,2)	18
				>16 mies.	12 (38,7)	31
			Wcześniejsze linie leczenia	≤ 2	12 (46,2)	26
				≥ 3	13 (56,5)	23
			Wcześniejsze ASCT	Tak	4 (50,0)	8
				Nie	21 (51,2)	41
			Stadium choroby przed rozpoczęciem terapii POL	I/II	6 (31,6)	19
				III/IV	18 (64,3)	28
Stan prawności w chwili rozpoczęcia terapii POL	0-1	12 (52,2)	23			
	2-4	5 (41,7)	12			
Objawy B w chwili rozpoczęcia terapii POL	Nie	15 (45,5)	33			
	Tak	10 (62,5)	16			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa		POL+BR	
					n (%)	N
			Poziom LDH w chwili rozpoczęcia terapii POL	≤GGN	7 (46,7)	15
				1-2 x GGN	10 (47,6)	21
				>2 x GGN	8 (72,7)	11
			Zajęcie pozawęzłowe w chwili rozpoczęcia terapii POL	Nie	12 (52,2)	23
				Tak	13 (50,0)	26

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

^u 22 z 30 chorych podawano podobne uprzednio terapie

^u wszystkich 19 chorych uprzednio zastosowano schematy oparte na platynie lub ifosfamidzie

#w czasie trwania leczenia zgon odnotowano u 15 chorych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa, w tym u 9 chorych zgon wystąpił z powodu progresji choroby

3.9. Ocena bezpieczeństwa terapii POL+BR na podstawie badań obserwacyjnych

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ocenę bezpieczeństwa POL+BR na podstawie wyników badań obserwacyjnych: *Dimou 2021*, *Segman 2021* i *Smith 2021*.

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- zgon z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych;
- zdarzenia niepożądane;
- kolejna/dodatkowa terapia;
- hospitalizacja.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.9.1. Zgon z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych

W badaniu *Dimou 2021* zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 6 chorych, w tym u 3 chorych z powodu zakażenia płuc, u 1 z powodu epizodu POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc) o ciężkim stopniu nasilenia i u 1 z powodu utrzymującej się pancytopenii. U jednego chorego wystąpił nagły zgon o nieznannej etiologii po 2. cyklu terapii POL+BR.

Zgon z powodu działań niepożądanych wystąpił u 2 chorych w badaniu *Segman 2021* oraz u żadnego chorego w badaniu *Smith 2021*.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Częstość występowania zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
Zgon z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych					
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	Ogółem	6 (10,3)^	58**
<i>Segman 2021</i>	b/d	Zgon z powodu działań niepożądanych	Ogółem	2 (6,3)	32
<i>Smith 2021</i>	b/d \diamond	Zgon z powodu działań niepożądanych terapii POL	Ogółem	0 (0,0)	69

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

**populacja analizowana w ramach oceny bezpieczeństwa (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL stosującej POL+BR, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

\wedge 1 nagły zgon o nieznannej etiologii, 3 zgony z powodu zakażenia płuc (w tym zapalenia płuc wywołanego przez wirusa cytomegalii), 1 z powodu epizodu POChP o ciężkim stopniu nasilenia i 1 z powodu utrzymującej się pancytopenii

\diamond ocena bezpieczeństwa w czasie trwania terapii POL oraz do 30 dni po jej zakończeniu

3.9.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia ogółem w badaniu *Dimou 2021* odnotowano u ok 55% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia prowadzące do przerwania leczenia u 15,5% chorych. W badaniu *Smith 2021* zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stwierdzono u 11,6% chorych.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (>30%) w badaniu *Segman 2021* były niedokrwistość (78,1%), trombocytopenia (59,4%), neutropenia (46,9%), biegunka (31,3%), neuropatia obwodowa (31,3%) oraz zakażenia ogółem (31,3%).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia (>10%) w badaniu *Segman 2021* były niedokrwistość (31,3%), neutropenia (31,3%), zakażenia ogółem (28,1%), gorączka neutropeniczna (25,0%), zakażenie płuc (21,9%) oraz trombocytopenia (18,8%), natomiast w badaniu *Dimou 2021* były neutropenia (34,5%), trombocytopenia (20,7%), zakażenia ogółem (13,8%) i gorączka neutropeniczna (12,1%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia ogółem	Ogółem	32 (55,2)	58**
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	9 (15,5)^	58**
<i>Smith 2021</i>	b/d \diamond	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	8 (11,6)***	69
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia prowadzące opóźnienia co najmniej 1 cyklu leczenia	Ogółem	13 (22,4)^^	58**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Zakażenia ogółem ≥ 3 . stopnia	Ogółem	8 (13,8)	58**
<i>Segman 2021</i>	b/d	Zakażenia ogółem	Ogółem	10 (31,3)	32
<i>Segman 2021</i>	b/d	Zakażenia o 3.-4. stopniu nasilenia	Ogółem	9 (28,1)	32
<i>Segman 2021</i>	b/d	Zakażenie płuc ogółem	Ogółem	7 (21,9)	32
<i>Segman 2021</i>	b/d	Zakażenie płuc o 3.-4. stopniu nasilenia	Ogółem	7 (21,9)	32
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Zapalenie płuc ≥ 3 . stopnia	Ogółem	5 (8,6)	58**
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Zapalenie płuc wywołane wirusem cytomegalii ≥ 3 . stopnia	Ogółem	2 (3,4)	58**
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Grzybicze zapalenie płuc ≥ 3 . stopnia	Ogółem	1 (1,7)	58**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Neutropenia ≥ 3 . stopnia	Ogółem	20 (34,5)	58**
<i>Segman 2021</i>	b/d	Neutropenia ogółem	Ogółem	15 (46,9)	32
<i>Segman 2021</i>	b/d	Neutropenia o 3.-4. stopniu nasilenia	Ogółem	10 (31,3)	32
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Trombocytopenia ≥ 3 . stopnia	Ogółem	12 (20,7)	58**
<i>Segman 2021</i>	b/d	Trombocytopenia ogółem	Ogółem	19 (59,4)	32
<i>Segman 2021</i>	b/d	Trombocytopenia o 3.-4. stopniu nasilenia	Ogółem	6 (18,8)	32
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia	Ogółem	7 (12,1)	58**
<i>Segman 2021</i>	b/d	Gorączka neutropeniczna ogółem	Ogółem	8 (25,0)	32
<i>Segman 2021</i>	b/d	Gorączka neutropeniczna o 3.-4. stopniu nasilenia	Ogółem	8 (25,0)	32

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
Segman 2021	b/d	Niedokrwistość ogółem	Ogółem	25 (78,1)	32
Segman 2021	b/d	Niedokrwistość o 3.-4. stopniu nasilenia	Ogółem	10 (31,3)	32
Zaburzenia układu nerwowego					
Dimou 2021	10,8 mies.*	Neuropatia czuciowa ≥3. stopnia	Ogółem	1 (1,7)	58**
Segman 2021	b/d	Neuropatia obwodowa ogółem	Ogółem	10 (31,3)	32
Segman 2021	b/d	Neuropatia obwodowa o 3.-4. stopniu nasilenia	Ogółem	0 (0,0)	32
Dimou 2021	10,8 mies.*	Epizod zasłabnięcia (nieznana etiologia) ≥3. stopnia	Ogółem	1 (1,7)	58**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Dimou 2021	10,8 mies.*	Epizod POChP ≥3. stopnia	Ogółem	1 (1,7)	58**
Zaburzenia żołądka i jelit					
Dimou 2021	10,8 mies.*	Zapalenie okrężnicy ≥3. stopnia	Ogółem	1 (1,7)	58**
Dimou 2021	10,8 mies.*	Zapalenie jamy ustnej ≥3. stopnia	Ogółem	1 (1,7)	58**
Segman 2021	b/d	Biegunka ogółem	Ogółem	10 (31,3)	32
Segman 2021	b/d	Biegunka o 3.-4. stopniu nasilenia	Ogółem	0 (0,0)	32
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Dimou 2021	10,8 mies.*	Wysypka ≥3. stopnia	Ogółem	1 (1,7)	58**
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
Dimou 2021	10,8 mies.*	Reakcja związana z wlewem podczas wlewu POL ≥3. stopnia	Ogółem	1 (1,7)	58**

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

**populacja analizowana w ramach oceny bezpieczeństwa (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL stosującej POL+BR, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)

***u 2 chorych z powodu neuropatii obwodowej po 3. i 4. cyklach leczenia

^w tym u 3 chorych z powodu pancytopenii, u 4 chorych z powodu zakażenia płuc (w tym u 2 chorych z powodu zapalenia płuc wywołanego przez wirus cytomegalii) oraz u 1 chorego z powodu zapalenia jamy ustnej i neuropatii czuciowej a u 1 chorego z powodu nagłego zgonu o nieznanym etiologii po 2. cyklu leczenia

^^z kolejnym dostosowaniem dawki bendamustyny: 12 przypadków redukcji dawki i 5 trwałego zaprzestania leczenia

◇ocena bezpieczeństwa w czasie trwania terapii POL oraz do 30 dni po jej zakończeniu

3.9.3. Kolejna/dodatkowa terapia

W badaniu *Dimou 2021* spośród 58 chorych, 24 (41,4%) rozpoczęło kolejną terapię, w tym 5 (8,6%) chorych z powodu nawrotu choroby oraz 19 (32,8) z powodu wystąpienia oporności na

POL+BR. Pierwsza terapia po POL+BR obejmowała chemoimmunoterapię, lenalidomid, radioterapię, ASCT, niwolumab oraz CAR-T, natomiast druga terapia po POL+BR obejmowała chemoimmunoterapię, ibrutynib, radioterapię, allo-SCT, bortezomib oraz brentyksymab vedotin. W ramach kolejnej linii terapii jeden chory spośród 21, u których nie wykonano wcześniej ASCT, u którego wystąpiła odpowiedź na POL+BR przeszedł autologiczny przeszczep komórek macierzystych. U 4 chorych wykazujących niepowodzenie terapii POL+BR zastosowano terapię CAR-T.

W badaniach *Segman 2021* i *Smith 2021* w ramach terapii dodatkowej odpowiednio 68,8% i 75,4% chorych otrzymywało czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów. Ponadto około 26% i 17% chorych w badaniu *Smith 2021* wymagało transfuzji odpowiednio koncentratu krwinek czerwonych oraz płytek krwi.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Częstość otrzymania kolejnej/dodatkowej terapii – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
Kolejna terapia					
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Kolejna terapia po zakończeniu leczenia POL+BR ogółem	Ogółem	24 (41,4) ^{^###}	58 ^{***}
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	Druga kolejna terapia po zakończeniu leczenia POL+BR ogółem	Ogółem	10 (17,2) ^{##}	58 ^{**}
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	ASCT	Chorzy z odpowiedzią na POL+BR, u których nie wykonano wcześniej ASCT	1 (12,5) ^{###}	8 [^]
<i>Dimou 2021</i>	10,8 mies.*	CAR-T	Chorzy wykazujący niepowodzenie terapii POL+BR	4 (n/o) ^{^^}	b/d
Dodatkowa terapia					
<i>Segman 2021</i>	b/d	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów	Ogółem	22 (68,8) [∞]	32
<i>Smith 2021</i>	b/d [∞]	Wymagana transfuzja koncentratu krwinek czerwonych		52 (75,4)	69
		Wymagana transfuzja płytek krwi		18 (26,1)	
				12 (17,4)	

*mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)
 **w tym 11 chorych wciąż żyło w chwili zakończenia badania [mediana czasu 10,4 mies. (zakres: 3,9; 17,3): 2 chorych stosujących lenalidomid, 1 chory po CAR-T, 1 chory po ASCT, 1 chory po allo-SCT, 1 chory stosujący ibrutynib i 5 chorych po chemoimmunoterapii
 ***populacja analizowana w ramach oceny bezpieczeństwa (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL stosującej POL+BR, nie zaś jedynie chorych z DLBCL)
 ^5 chorych wykazało nawrót a 19 oporność na POL+BR
 ^^8 chorych z odpowiedzią na leczenie POL+BR (najlepsza odpowiedź CR u 4 chorych i PR u 4 chorych) z spośród 21 chorych analizowanych w ramach oceny skuteczności ≤65 r.ż., u których przed terapią POL+BR nie wykonano ASCT
 ^^jeden chory został skutecznie wyleczony terapią axi-cel. Leukaferezę wykonano 40 dni po ostatniej dawce bendamustyny. Ten chory jest w remisji 7 miesięcy po infuzji komórek CAR-T. U innego chorego udana leukaferaza po 2 miesiącach od ostatniej dawki bendamustyny i produkcji komórek CAR-T została osiągnięta, ale chory zmarł z powodu progresji choroby przed wlewem komórek CAR-T. U dwóch innych chorych produkcja limfocytów CAR-T nie powiodła się
 #w tym chemoimmunoterapia u 12 chorych, lenalidomid u 5, radioterapia u 4, ASCT u 1 chorego, niwolumab 1, CAR-T u 1 chorego
 ##w tym chemoimmunoterapia u 3 chorych, ibrutynib u 2 chorych, radioterapia u 2 chorych, allo-SCT u 1 chorego, bortezomib u 1 chorego, brentyksymab vedotin u 1 chorego
 ###spośród pozostałych 7 chorych: 1 chory był przygotowywany do ASCT, 2 chorych zmarło przedwcześnie z powodu AE i progresji choroby, jeden chory miał niepowodzenie w pobieraniu komórek macierzystych, jeden chory był z powodzeniem leczony radioterapią z powodu choroby resztkowej, a dwóch chorych w wieku 65 lat wolało nie być dalej leczonych
 ◊ocena bezpieczeństwa w czasie trwania terapii POL oraz do 30 dni po jej zakończeniu
 ◊◊GCSF w celu pierwotnej prewencji neutropenii

3.9.4. Hospitalizacja

W trakcie terapii POL lub w czasie 30 dni od jej zakończenia łącznie 23 (33,3%) chorych miało nieplanowaną wizytę na oddziale ratunkowym. Konieczność nieplanowanej hospitalizacji zgłoszono u 25 (36,2%) chorych, przy czym 16 przypadków hospitalizacji wiązało się z wystąpieniem zakażenia.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Częstość hospitalizacji – badania obserwacyjne

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR	
				n (%)	N
Smith 2021	b/d*	Nieplanowane wizyty na oddziale ratunkowym	Ogółem	23 (33,3)	69
		Nieplanowane hospitalizacje		25 (36,2)**	

*ocena bezpieczeństwa w czasie trwania terapii POL oraz do 30 dni po jej zakończeniu

**16 z powodu zakażenia

3.10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2019*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2019*, nie wskazano ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Polivy®. Do potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Polivy® należy kancerogenność (dane dotyczące tego zdarzenia są monitorowane).

Brak jest informacji na temat:

- długoterminowego bezpieczeństwa leku;
- stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek;
- stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących [EMA 2019].

W opinii EMA zastosowanie terapii POL+BR przez 6 cykli pozwala uzyskać istotne zwiększenie częstości występowania odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi ogółem w porównaniu do terapii BR u chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Wyniki te potwierdzają także dane dotyczące **istotnego wydłużenia PFS i OS** w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej [EMA 2019].

W dokumencie EMA podkreślono brak dostępnych innych opcji terapeutycznych zatwierdzonych w leczeniu II linii u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL. Lek Polivy® stosowany w skojarzeniu z BR **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w II i III linii leczenia chorych z DLBCL**. W dokumencie podkreślono także iż zdarzenia niepożądane związane z lekiem są możliwe do opanowania i głównie dotyczą neuropatii obwodowej, w większości przypadków o niskim stopniu nasilenia i innej niż ciężka [EMA 2019].

W dokumencie EMA wskazano iż na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, w opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi **stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Polivy® jest pozytywny** we wskazaniu: *lek Polivy® stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z*

nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [EMA 2019].

3.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa kariprazyny została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®;*
- FDA 2019;
- dane z bazy WHO UMC.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w poniższych rozdziałach.

3.11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.11.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Mielosupresja

U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie poważnej i ciężkiej neutropenii oraz gorączki neutropenicznej. W programie badań klinicznych wymagane było profilaktyczne podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) i dlatego należy je rozważyć. Po podaniu produktu leczniczego Polivy® może również wystąpić małopłytkowość lub niedokrwistość w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Przed każdym podaniem produktu leczniczego Polivy® należy monitorować wyniki pełnej morfologii krwi. U chorych z neutropenią i małopłytkowością stopnia 3. lub stopnia 4. należy rozważyć częstsze monitorowanie parametrów laboratoryjnych i (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania produktu leczniczego Polivy®.

Neuropatia obwodowa (PN)

U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej i ryzyko to wzrasta z podaniem kolejnych dawek. U chorych, u których wcześniej wystąpiła PN, może nastąpić pogorszenie tego stanu. PN zgłaszana w związku z leczeniem produktem leczniczym Polivy® to głównie PN czuciowa. Zgłaszano również występowanie PN ruchowej i czuciowo-ruchowej. Należy monitorować chorych pod kątem takich objawów PN jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, upośledzenie czucia, ból neuropatyczny, uczucie pieczenia, osłabienie mięśni lub zaburzenia chodu. U chorych, u których PN wystąpi po raz pierwszy lub dojdzie do nasilenia istniejącej PN, może być konieczne opóźnienie podania leku Polivy®, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Polivy®.

Zakażenia

U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® zgłaszano występowanie ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc (w tym wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* i inne grzyby), bakteriami, posocznica, zakażenie wirusem opryszczki i cytomegalowirusem. Zgłaszano przypadki reaktywacji infekcji latentnych. Podczas leczenia lekiem Polivy® chorzy powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów infekcji bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych, a w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych powinni zgłosić się do lekarza w celu uzyskania pomocy medycznej. Należy rozważyć profilaktykę przeciwinfekcyjną przez cały okres stosowania leku Polivy®. Produkt leczniczy Polivy® nie powinien być stosowany w przypadku obecności aktywnej, ciężkiej infekcji. U chorych z ciężkimi zakażeniami należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy® i jakąkolwiek jednocześnie stosowaną chemioterapię.

Ludzki wirus upośledzenia odporności

Działanie produktu leczniczego Polivy® nie było oceniane u chorych zarażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności.

Immunizacja

Żywe lub żywe-atenuowane szczepionki nie powinny być podawane w czasie leczenia. Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych, którzy wcześniej otrzymywali żywe szczepionki.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U chorych otrzymujących leczenie produktem leczniczym Polivy® zgłaszano występowanie PML. Należy ściśle monitorować chorych pod kątem sugerujących PML nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych, zmian w stanie poznawczym lub zachowaniu. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie leku Polivy® i jakiegokolwiek jednocześnie stosowanej chemioterapii, a w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania należy zakończyć leczenie.

Zespół rozpadu guza

U chorych z dużą masą guza lub guzem o szybkiej proliferacji ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza jest zwiększone. Przed zastosowaniem leku Polivy® należy zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami wdrożyć odpowiednie działania i (lub) profilaktykę. Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® należy ściśle monitorować chorych pod kątem zespołu rozpadu guza.

Reakcje związane z wlewem

Lek Polivy® może powodować reakcje związane z wlewem, w tym także ciężkie. Opóźnione reakcje związane z wlewem stwierdzano nawet po 24 godzinach po podaniu leku Polivy®. Przed podaniem produktu leczniczego Polivy® należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy, a przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie monitorować chorych. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Na podstawie mechanizmu działania i wyników badań nieklinicznych można stwierdzić, że produkt leczniczy Polivy® stosowany u kobiet w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. W związku z tym należy poinformować kobiety w ciąży o ryzyku dla płodu.

Chore w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® i przez co najmniej 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Mężczyźni, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym, powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® i przez co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku.

Płodność

W badaniach przedklinicznych polatuzumab wedotyny wykazywał toksyczny wpływ na jądra i może zaburzać funkcje reprodukcyjne i płodność u mężczyzn. Dlatego mężczyznom leczonym produktem leczniczym Polivy® zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia.

Chorzy w podeszłym wieku

Spośród 173 chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® w badaniu GO29365, w wieku ≥ 65 lat było 95 chorych (55%). U chorych w wieku ≥ 65 lat częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem (64%) niż u chorych w wieku <65 lat (53%). Do badań klinicznych z produktem leczniczym Polivy® nie włączono wystarczającej liczby chorych w wieku ≥ 65 lat, aby można było ocenić czy odpowiedź na leczenie w tej grupie różni się od odpowiedzi w grupie młodszych chorych.

Toksyczny wpływ na wątrobę

U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® występowały ciężkie przypadki toksycznych działań na wątrobę, odpowiadające uszkodzeniu komórek wątrobowych, w tym zwiększeniu aktywności aminotransferaz i (lub) stężenia bilirubiny. Współwystępująca choroba wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i jednocześnie stosowane produkty lecznicze mogą zwiększać to ryzyko. Należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

3.11.1.2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Szacuje się, że w całym programie badań klinicznych produktu leczniczego Polivy®, łącznie 588 chorych otrzymało lek Polivy®. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ADR, ang. *adverse drug reactions*) opisane w tym punkcie występowały u wcześniej leczonych chorych z DLBCL uczestniczących w głównym badaniu klinicznym GO29365, podczas leczenia i w okresie obserwacji (ang. *follow-up*). Grupa ta obejmuje chorych włączonych do fazy „run-in” (n=6) oraz zrandomizowanych do grupy otrzymującej lek Polivy® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) (n=39), których porównano z grupą chorych otrzymujących tylko BR (n=39). Mediana liczby cykli leczenia chorych losowo przydzielonych do grupy otrzymującej lek Polivy® wynosiła 5, a w grupie leczonej BR 3 cykle.

U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® w skojarzeniu z BR najczęściej zgłaszanymi ADR ($\geq 30\%$) były niedokrwistość (46,7%), małopłytkowość (46,7%), neutropenia (46,7%), uczucie zmęczenia (40%), biegunka (37,8%), nudności (33,3%) i gorączka (33,3%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłoszono u 27% chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® w skojarzeniu z BR i obejmowały one gorączkę neutropeniczną (6,7%), gorączkę (4,4%) oraz zapalenie płuc (4,4%).

ADR prowadzącymi do zakończenia leczenia tym schematem u $>5\%$ chorych były małopłytkowość (8,9%) i neutropenia (6,7%).

Tabelaryczne zestawienie ADR występujących w badaniach klinicznych

Poniższe ADR zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania. Częstości występowania każdego zdarzenia niepożądanego związanego z lekiem zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej z wyżej wymienionych grup częstości, zdarzenia niepożądane wymieniono w kolejności zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Zdarzeniom niepożądanym występującym bardzo często przypisano odpowiednie kody ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych). W każdej grupie częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono według zmniejszającego się stopnia nasilenia.

Tabela 32.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem u chorych nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy otrzymali produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR

Polivy® + BR		
	ADR	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc (J18)*, zakażenie wirusem opryszczki* (B00), infekcja górnych dróg oddechowych (J06)	bardzo często
	posocznica, infekcja cytomegalowirusem	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna, neutropenia (D70) małopłytkowość (D69), niedokrwistość (D64), leukopenia (D70), limfopenia (D72.8)	bardzo często
	pancytopenia	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia (E87.6), hipokalcemia (E83.5), hipoalbuminemia (E88.09), zmniejszone łaknienie (R63)	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa (G62), czuciowa neuropatia obwodowa (G62), zawroty głowy (R42)	bardzo często
	zaburzenia chodu, parestezje, niedoczulica	często
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (R05)	bardzo często
	zapalenie płuc	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (K59.1), nudności (R11), zaparcia (K59.0), wymioty (R11), ból brzucha, ból w nadbrzuszu (R10)	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd (L29)	bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia (R53), gorączka (R50), astenia (R53), dreszcze (R50)	bardzo często
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała (R63.4)	bardzo często
	zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność lipazy, hipofosfatemia	często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją** (T78.2)	bardzo często

*zdarzenie niepożądane związane z lekiem zakończone zgonem

**definiowane jako wszystkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłaszane jako mające związek z leczeniem stosowanym w badaniu i występujące w ciągu 24 godzin po infuzji

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL*

3.11.1.3. Opis wybranych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem

W grupie leczonej produktem leczniczym Polivy® w skojarzeniu z BR zgłoszono, występujące w stopniu 3 lub wyższym, neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość, odpowiednio u 40%, 37,8% i 24,4% chorych.

Mielosupresja

W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR 8,9% chorych zakończyło przyjmowanie leku Polivy® z powodu neutropenii w porównaniu do grupy otrzymującej BR, w której 2,6% chorych zakończyło leczenie z powodu neutropenii. Wystąpienie zdarzeń małopłytkowości doprowadziło do zakończenia leczenia u 11,1% chorych z grupy otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR i u 5,1% chorych z grupy otrzymującej BR. Żaden z chorych nie zakończył leczenia z powodu niedokrwistości ani w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR, ani w grupie otrzymującej BR.

Neuropatia obwodowa

W grupie otrzymującej lek Polivy® w skojarzeniu z BR zgłoszono PN stopnia 1. u 26,7%, i PN stopnia 2. u 13,3% chorych. W grupie leczonej BR zdarzenia PN stopnia 1, i 2, były zgłaszane odpowiednio u 2,6% i 5,1% chorych. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń PN stopnia 3.-5. ani w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR, ani w grupie otrzymującej BR. Z powodu PN leczenie produktem leczniczym Polivy® zakończono u 2,2% chorych, a u 4,4% chorych zmniejszono dawkę produktu Polivy®. U żadnego chorego z grupy otrzymującej BR neuropatia obwodowa nie była przyczyną zakończenia leczenia ani zmniejszenia dawki leków. W grupie otrzymującej lek Polivy® w skojarzeniu z BR mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia PN wyniosła 1,8 miesiąca, a u 61,1% chorych, u których występowały objawy PN, zgłoszono ich ustąpienie.

Zakażenia

Zakażenia, w tym zapalenie płuc i inne rodzaje zakażeń, były zgłaszane u 53,3% chorych w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR oraz u 51,3% chorych w grupie otrzymującej BR. W grupie otrzymującej lek Polivy® w skojarzeniu z BR ciężkie zakażenia zgłaszano u 28,9% chorych, a zakażenia zakończone zgonem - u 8,9% chorych. W

grupie otrzymującej BR ciężkie zakażenia zgłaszano u 30,8% chorych, a zakażenia zakończone zgonem - u 10,3% chorych. Jeden chory (2,2%) z grupy otrzymującej lek Polivy® w skojarzeniu z BR zakończył leczenie z powodu zakażenia, w porównaniu do 5,1% chorych z grupy otrzymującej BR.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U jednego chorego otrzymującego produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z bendamustyną i obinutuzumabem wystąpił jeden przypadek PML, który zakończył się zgonem. Ten chory otrzymał wcześniej trzy linie leczenia zawierające przeciwciała anty-CD20.

Toksyczny wpływ na wątrobę

W innym badaniu zgłoszono dwa przypadki ciężkich, odwracalnych zdarzeń hepatotoksycznych (uszkodzenie komórek wątroby i stłuszczenie wątroby).

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Przypadki toksycznego wpływu na układ pokarmowy zgłoszono u 80,0% chorych otrzymujących lek Polivy® w skojarzeniu z BR, w porównaniu do 64,1% chorych z grupy otrzymującej BR. Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1.-2., a zdarzenia 3.-4. stopnia zgłoszono u 22,2% chorych z grupy otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR, w porównaniu do 12,8% chorych z grupy otrzymującej BR. Najczęściej występującymi zdarzeniami mającymi toksyczny wpływ na układ pokarmowy były biegunka i nudności.

3.11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2019

3.11.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Neuropatia obwodowa

Lek Polivy® może powodować wystąpienie neuropatii obwodowej (w tym przypadki o ciężkim stopniu nasilenia). Neuropatia obwodowa może pojawić się już w pierwszym cyklu leczenia i efekt może się kumulować. Lek Polivy® może zaostrzyć wcześniej istniejącą neuropatię obwodową.

W badaniu GO29365 spośród 173 chorych leczonych produktem leczniczym Polivy®, 40% zgłosiło nowy przypadek lub nasilenie neuropatii obwodowej, a mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 2,1 miesiąca. Neuropatia obwodowa miała 1. stopień nasilenia u 26% chorych, stopień 2. u 12%, a stopień 3. u 2,3% chorych. Neuropatia obwodowa spowodowała zmniejszenie dawki leku Polivy® u 2,9% leczonych chorych, opóźnienie podania dawki u 1,2% chorych i trwałe przerwanie leczenia u 2,9% chorych. Sześćdziesiąt pięć procent chorych zgłosiło poprawę lub ustąpienie neuropatii obwodowej (mediana czasu do wystąpienia tych zdarzeń wynosiła 1 miesiąc), a 48% chorych zgłosiło całkowite ustąpienie neuropatii obwodowej.

Głównie u chorych występowała obwodowa neuropatia czuciowa, ale może występować neuropatia ruchowa lub czuciowo-ruchowa. Należy u chorych monitorować objawy neuropatii obwodowej, takie jak hipostezyja, przeczulica, parestezyja, dyzestezyja, ból neuropatyczny, pieczenie, osłabienie lub zaburzenia chodu. Chorzy, u których wystąpił nowy przypadek lub pogorszenie neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania dawki leku, zmniejszenia dawki leku lub zaprzestania leczenia lekiem Polivy®.

Reakcje związane z infuzją

Lek Polivy® może powodować wystąpienie reakcji związanych z infuzją, w tym przypadków o ciężkim stopniu nasilenia. Raportowano wystąpienie opóźnionych reakcji związanych z infuzją tj. występujących 24 godziny po otrzymaniu leku. Po premedykacji 7% (12/173) chorych w badaniu GO29365 zgłosiło wystąpienie reakcji związanych z infuzją po podaniu leku Polivy®. Reakcje miały 1. stopień nasilenia u 67% chorych, stopień 2. u 25% i stopień 3. u 8% chorych. Objawy obejmowały gorączkę, dreszcze, uderzenia gorąca, duszność, niedociśnienie i pokrzywkę.

Przed podaniem leku Polivy® należy podać lek przeciwhistaminowy oraz przeciwgorączkowy i należy uważnie monitorować chorych przez cały czas trwania infuzji. Jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją, należy przerwać infuzję i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Polivy® może powodować ciężką mielosupresję lub mielosupresję o ciężkim stopniu nasilenia, w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość. U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® w skojarzeniu z BR, 42% (n=45) otrzymało pierwotną profilaktykę czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. Hematologiczne zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia obejmowały neutropenię (42% chorych), trombocytopenię (40%), niedokrwistość (24%), limfopenię (13% chorych) i gorączkę neutropeniczną (11% chorych). Hematologiczne zdarzenia niepożądane o 4. stopniu nasilenia obejmowały neutropenię (24% chorych), trombocytopenię (16%), limfopenię (9% chorych) i gorączkę neutropeniczną (4,4%). Cytopenia była najczęstszą przyczyną przerwania leczenia (18% wszystkich chorych).

Należy monitorować morfologię krwi w czasie leczenia. W przypadku cytopenii wymagane może być opóźnienie podania, zmniejszenia dawki lub zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Polivy®. Rozważyć należy profilaktyczne podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów.

Ciężkie i oportunistyczne zakażenia

U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® wystąpiły ciężkie zakażenia lub prowadzące do zgonu, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak posocznica, zapalenie płuc (w tym spowodowane zakażeniem przez grzyb z gatunku *Pneumocystis jiroveci* i inne grzybicze zapalenie płuc), zakażenie wirusem opryszczki i zakażenie wirusem cytomegalii.

Zakażenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 32% (55/173) chorych leczonych produktem leczniczym Polivy®. Zgony związane z zakażeniem zgłoszono u 2,9% chorych w ciągu 90 dni od ostatniego podania leku. Należy dokładnie monitorować chorych w czasie trwania leczenia pod kątem wystąpienia objawów zakażenia. Należy zastosować profilaktykę wobec zapalenia płuc wywołanego przez grzyb z gatunku *Pneumocystis jiroveci* i zakażenia wirusem opryszczki.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U chorych stosujących lek Polivy® zgłaszano przypadki PML (0,6% chorych, 1/173). Należy monitorować chorych pod kątem wystąpienia nowych przypadków lub nasilenia zmian neurologicznych, poznawczych lub behawioralnych. W przypadku podejrzenia PML należy

wstrzymać stosowanie leku Polivy® i skojarzonej chemioterapii, a jeśli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone należy na stałe przerwać stosowanie leku.

Zespół rozpadu guza

Lek Polivy® może powodować wystąpienie zespołu rozpadu guza. U chorych z dużym obciążeniem nowotworowym i szybko proliferującym nowotworem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza. Należy monitorować uważnie chorych i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze, w tym profilaktykę wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Hepatotoksyczność

U chorych stosujących lek Polivy® zgłaszano przypadki ciężkiej hepatotoksyczności, które były związane z uszkodzeniem komórek wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz i (lub) bilirubiny.

U osób biorących udział w badaniu GO29365 i stosujących lek Polivy® (n = 173) zwiększenie aktywności transaminaz o 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiło odpowiednio u 1,9% i 1,9% chorych. Wartości laboratoryjne sugerujące uszkodzenie wątroby indukowane lekami (zarówno zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT ponad 3 x GGN i bilirubiny całkowitej ponad 2 x GGN) wystąpiły u 2,3% chorych.

Istniejąca choroba wątroby, początkowa podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i inne stosowane leki wspomagające mogą zwiększać ryzyko hepatotoksyczności. Należy monitorować u chorych aktywność enzymów wątrobowych i poziom bilirubiny.

Toksyczność zarodkowo-płodowa

W oparciu o mechanizm działania i wyniki badań na zwierzętach stwierdzono, że lek Polivy® może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Drobnocząsteczkowy składnik leku Polivy®, MMAE, podawany szczurom, powodował niekorzystne wyniki rozwojowe, w tym śmiertelność zarodka i płodu oraz nieprawidłowości strukturalne, przy ekspozycji poniżej występującej klinicznie przy zalecanej dawce.

Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu, a kobiety w wieku rozrodczym, aby stosowały skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Polivy® i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Należy poinformować chorych płci męskiej

i ich partnerki w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

3.11.2.2. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem

Doświadczenie z badań klinicznych

Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo różnych warunkach, częstości występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych nie można bezpośrednio porównać z częstościami występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych innego leku i mogą one nie odzwierciedlać wskaźników obserwowanych w praktyce klinicznej.

Dane opisane w tym punkcie odzwierciedlają ekspozycję na lek Polivy® w badaniu GO29365, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z udziałem dorosłych chorych z nawracającymi lub opornymi na leczenie chłoniakami z komórek B. U chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL badanie obejmowało ocenę bezpieczeństwa produktu leczniczego Polivy® stosowanego w połączeniu z bendamustyną i rytuksymaboem (n = 6) – faza jednoramienna oraz fazę otwartą, w której chorych randomizowano do grupy stosującej lek Polivy® w połączeniu z BR lub do grupy stosującej BR (n = 39 leczonych chorych w grupie).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły w badaniu u 7% chorych stosujących terapię POL+BR w czasie 90 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 64% chorych, w tym głównie zakażenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych stosujących terapię POL+BR obejmowały zapalenie płuc (16% chorych), gorączkę neutropeniczną (11% chorych), gorączkę (9%) i posocznicę (7% chorych).

U chorych stosujących terapię POL+BR, zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku wystąpiły u 18% chorych, zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania stosowania leku u 51% chorych, a prowadzące do całkowitego przerwania leczenia u 31% chorych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia obejmowały trombocytopenię i/lub neutropenię.

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane. U chorych stosujących POL+BR najczęściej (u $\geq 20\%$ chorych) zgłaszano neutropenię, trombocytopenię,

niedokrwistość, neuropatię obwodową, zmęczenie, biegunkę gorączkę, zmniejszony apetyt i zapalenie płuc.

Tabela 33.

Zdarzenia niepożądane występujące u >10% chorych z nawrotowym/opornym DLBCL i ≥5% częściej w grupie POL+BR niż w grupie BR

Zdarzenia niepożądane	POL+BR n=45		BR n=39	
	Ogółem (%)	≥3. stopień nasilenia (%)	Ogółem (%)	≥3. stopień nasilenia (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Neutropenia	49	42	44	36
Trombocytopenia	49	40	33	26
Niedokrwistość	47	24	28	18
Limfopenia	13	13	8	8
Zaburzenia układu nerwowego				
Neuropatia obwodowa	40	0	8	0
Zawroty głowy	13	0	8	0
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	38	4,4	28	5
Wymioty	18	2,2	13	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Reakcje związane z wlewem	18	2,2	8	0
Gorączka	33	2,2	23	0
Zmniejszony apetyt	27	2,2	21	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zapalenie płuc	22	16*	15	2,6**
Zakażenie górnych dróg oddechowych	13	0	8	0
Badania diagnostyczne				
Zmniejszona masa ciała	16	2,2	8	2,6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipokaliemia	16	9	10	2,6
Hipoalbuminemia	13	2,2	8	0
Hipokalcemia	11	2,2	5	0

Tabela zawiera kombinację pogrupowanych i niegrupowanych terminów. Zdarzenia klasyfikowano za pomocą NCI CTCAE wersja 4

*obejmuje 2 zdarzenia zakończone zgonem

**obejmuje 1 zdarzenie zakończone zgonem

Inne klinicznie istotne zdarzenia niepożądane (występujące u <10% chorych lub z różnicą między grupami wynoszącą <5%) u chorych stosujących POL+BR obejmowały:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: pancytopenia (7% chorych);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: ból stawów (7% chorych);
- badania diagnostyczne: hipofosfatemia (9% chorych), zwiększenie aktywności aminotransferaz (7% chorych), wzrost aktywności lipazy (7% chorych);
- zaburzenia oddechowe: zapalenie płuc (4,4% chorych).

Wybrane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych pojawiające się w trakcie leczenia podsumowano w tabeli poniżej. U chorych stosujących terapię POL+BR, u >20% chorych wystąpiła neutropenia, leukopenia lub trombocytopenia stopnia 3. lub 4., a u >10% chorych wystąpiła neutropenia o 4. stopniu nasilenia (13% chorych) lub małopłytkowość o 4. stopniu nasilenia (11%).

Tabela 34.

Wybrane zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych (pogorszenie względem wartości początkowych) u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL i występujące $\geq 5\%$ częściej w grupie POL+BR niż w grupie BR

Parametry laboratoryjne*	POL+BR n=45		BR n=39	
	Ogółem (%)	3.-4. stopień nasilenia (%)	Ogółem (%)	3.-4. stopień nasilenia (%)
Parametry hematologiczne				
Obniżenie liczby limfocytów	87	87	90	82
Obniżenie liczby neutrofilii	78	61	56	33
Obniżenie hemoglobiny	78	18	62	10
Obniżenie liczby płytek krwi	76	31	64	26
Parametry chemiczne				
Wzrost stężenie kreatyniny	87	4,4	77	5
Obniżenie stężenia wapnia	44	9	26	0
Zwiększenie aktywności SGPT/AlAT	38	0	8	2,6
Zwiększenie aktywności SGOT/AspAT	36	0	26	2,6
Wzrost aktywności lipazy	36	9	13	5
Obniżenie stężenia fosforu	33	7	28	8
Zwiększenie stężenia amylazy	24	0	18	2,6
Obniżenie stężenia potasu	24	11	28	5

*w tym nowe zaburzenia w wynikach parametrów laboratoryjnych lub zwiększenie stopnia nasilenia zaburzeń bądź nieznane pogorszenie względem wartości początkowej

Bezpieczeństwo oceniano również u 173 dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem, którzy otrzymywali POL, bendamustynę oraz rytuksymab lub obinutuzumab w badaniu GO29365, w tym u 45 chorych z DLBCL opisanych powyżej.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 4,6% chorych stosujących POL w czasie 90 dni od podania ostatniej dawki leku (zakażenia były główną przyczyną). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60% chorych – głównie zakażenia.

W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze zdarzenia niepożądane zgłoszone w ramach oceny bezpieczeństwa w rozszerzonej populacji chorych. Ogólny profil bezpieczeństwa POL był podobny do opisanego powyżej. Zdarzenia niepożądane zgłoszone u $\geq 20\%$ chorych obejmowały biegunkę, neutropenię, neuropatię obwodową, zmęczenie, małopłytkowość, gorączkę, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość i wymioty. Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem raportowane u $>10\%$ chorych obejmowały zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączkę neutropeniczną, zapalenie płuc i zakażenie wirusem opryszczki.

Tabela 35.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem stosujących POL w skojarzeniu z chemioterapią (o dowolnym stopniu nasilenia występujące u $\geq 20\%$ chorych lub zdarzenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące u $\geq 5\%$ chorych)

Zdarzenia niepożądane	POL + bendamustyna + rytuksymab lub obinutuzumab n=173	
	Ogółem (%)	≥ 3 . stopień nasilenia (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia	44	39
Trombocytopenia	31	23
Niedokrwistość	28	14
Gorączka neutropeniczną*	13	13
Leukopenia	13	8
Limfopenia	12	12
Zaburzenia układu nerwowego		
Neuropatia obwodowa	40	2,3
Zaburzenia żołądka i jelit		

Zdarzenia niepożądane	POL + bendamustyna + rytuksymab lub obinutuzumab n=173	
	Ogółem (%)	≥3. stopień nasilenia (%)
Biegunka	45	8
Wymioty	27	2,9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	40	5
Gorączka	30	2,9
Zmniejszony apetyt	29	1,7
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zapalenie płuc	13	10**
Posocznica	6	6***
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipokaliemia	18	6

Tabela zawiera kombinację pogrupowanych i nieogrupowanych terminów

*pierwotna profilaktyka czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów została zastosowana u 46% chorych

**obejmuje 5 zdarzeń zakończonych zgonem

***obejmuje 4 zdarzenia zakończone zgonem

Inne klinicznie istotne zdarzenia niepożądane (o dowolnym stopniu nasilenia, występujące u <20% chorych) obejmowały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcja związana z infuzją (7% chorych);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie górnych dróg oddechowych (16%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (10% chorych), zakażenie wirusem opryszczki (12% chorych), zakażenie wirusem cytomegalii (1,2% chorych);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność (19%), zapalenie płuc (1,7% chorych);
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy (10% chorych);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych: zmniejszenie masy ciała (10%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (8%), zwiększenie aktywności lipazy (3,5%);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: ból stawów (7% chorych);
- zaburzenia oka: niewyraźne widzenie (1,2% chorych).

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, POL wykazuje potencjał w kierunku immunogenności. Wykrywanie tworzenia przeciwciał jest wysoce zależne od czułości i swoistości testu. Ponadto na obserwowaną częstość występowania przeciwciała (w tym przeciwciała neutralizującego) w teście może wpływać kilka czynników, w tym metodologia testu, postępowanie z próbkami, czas pobierania próbek, leczenie wspomagające i choroba podstawowa. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny w badaniach opisanych poniżej z częstością występowania przeciwciał w innych badaniach lub innych produktach leczniczych może być mylące.

We wszystkich grupach w badaniu GO29365, łącznie 8 (6%) z 134 chorych uzyskało wynik pozytywny na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny w jednym lub większej liczbie badań wykonanych po rozpoczęciu leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych u 14 (2,6%) z 536 chorych leczonych POL uzyskano wynik pozytywny na obecność takich przeciwciał w co najmniej jednym badaniu po rozpoczęciu leczenia. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych z przeciwciałami przeciwko polatuzumabowi wedotyny nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących potencjalnego wpływu immunogenności na skuteczność lub bezpieczeństwo terapii POL.

3.11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Polivy®. 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 bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Polivy®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	112
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	35
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	167
Zaburzenia układu immunologicznego	4
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	36
Zaburzenia psychiczne	15
Zaburzenia układu nerwowego	58
Zaburzenia w obrębie oka	5
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	18
Zaburzenia naczyniowe	15
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	41
Zaburzenia żołądka i jelit	77
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	20
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	11
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	21
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	124
Badania diagnostyczne	49
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	27
Uwarunkowania społeczne	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	2
Kwestie związane z produktem	-

U chorych leczonych lekiem Polivy® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

4. Ograniczenia

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

- część wyników badania GO29365 (publikacja *Sehn 2019*) nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane m.in. przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a*, *Sehn 2020* czy w dokumencie *EMA 2019*;
 - w analizie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji uwzględniono dane z fazy II randomizowanej badania GO29365, w którym brała udział niezbyt duża liczba chorych (zwłaszcza w przypadku danych w podgrupach chorych, część wyników przedstawiono dla niewielkiej liczby chorych). Należy mieć jednak na uwadze, iż jest to badanie fazy Ib/II, oraz że, jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego*, DLBCL spełnia kryteria choroby rzadkiej. Badanie włączone do analizy stanowi najlepsze dostępne źródło danych dla analizowanej populacji chorych. Dodatkowo należy zauważyć iż w raporcie uwzględniono dostępne dane dla chorych z ramienia G i H (POL w postaci liofilizatu). Możliwość odnoszenia wyników z ramienia G i H do wyników z ramienia C jest jednak ograniczona z uwagi na różnice w okresie obserwacji i charakterystyce początkowej chorych (szczegółowo omówiono w Załączniku 7.1);
 - populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, stosujących uprzednio co najmniej 1 linię leczenia. W badaniu GO29365 mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (przy czym około 29% (n = 23) chorych otrzymało wcześniej jedną terapię), a u około 80% chorych występowała choroba oporna na ostatnią wcześniej zastosowaną terapię. Mając na uwadze, że we populacja docelowa we wskazaniu rejestracyjnym jest heterogeniczna i nie dotyczy tylko jednej linii leczenia należy uznać, że wyniki badania są reprezentatywne. Co więcej w raporcie przedstawiono także wyniki w podgrupach chorych;
 - w badaniu GO29365 nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*). Natomiast
-

brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018a]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. PFS, OS czy odpowiedź na leczenie, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż uzyskane wyniki nie zależą od subiektywnej oceny chorego. Co więcej, w badaniu punkty końcowe (w tym PFS, odpowiedź na leczenie) były oceniane zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet oceniający;

- analiza wyników dot. przeżycia całkowitego czy przeżycia wolnego od progresji choroby może być ograniczona m.in. ze względu na umiarkowaną liczebność chorych biorących udział w badaniu GO29365, która może wpłynąć na wielkość uzyskanego efektu. Jednakże zgodnie z opinią FDA, zaobserwowane różnice między POL+BR a BR w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie czy czasie trwania tej odpowiedzi są klinicznie istotne i wskazują na korzyści płynące z zastosowania badanej interwencji. Wyniki te uznano za wystarczające do wydania zezwolenia na dopuszczenie leku Polivy® do obrotu w ramach programu *Accelerated Approval* na podstawie punktów końcowych takich jak: częstość występowania odpowiedzi całkowitej na końcu terapii, częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie, ocenionych według niezależnego komitetu oceniającego [FDA 2019a];
 - część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacji włączonej do analizy w ramach analizy *post-hoc* (np. analiza w podgrupach);
 - w badaniu GO29365 nie prowadzono bezpośredniej oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia, ale należy zauważyć iż oceniano w badaniu m.in. progresję choroby która wpływa na jakość życia chorych. Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy wskazują, iż terapię POL+BR charakteryzuje wysoka skuteczność kliniczna wyrażona w postaci wysokiego odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie, wydłużenia czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a także czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, można wnioskować, iż zastosowanie badanej interwencji może wydłużyć czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia z powodu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem /zdarzeń niepożądanych;
-

- w protokole badania wskazano założenie raportowania przez chorych danych dotyczących neuropatii obwodowej. Ostatecznie zbierano te dane ale nie zastosowano instrumentu raportowania wyników przez chorych (PRO) z uwagi na niedostateczną walidację kwestionariusza;
- w badaniu GO29365 odnotowano rozbieżności między danymi zaprezentowanymi na Fig. A1 w publikacji *Sehn 2019* a danymi z Fig. S1. Przyczyna rozbieżności jest nieznana. W raporcie uwzględniono dane z Fig. A1;
- w badaniu GO29365 nie przedstawiono dokładnych informacji na temat przyjętej hipotezy (*superiority* czy *non-inferiority*);
- do analizy włączono 3 badania obserwacyjne. Badania te posiadają ograniczenia tj.: populacja nie odpowiada ściśle kryteriom dla populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku (np. w badaniach mogli uczestniczyć również chorzy z populacji innej docelowa³⁵, brak jest jednoznacznych informacji wskazujących jaki odsetek chorych w badaniach stanowili chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia³⁶) czy zastosowanej interwencji (nie wszyscy chorzy stosowali terapię POL+BR – np. w badaniu *Segman 2021* 32 chorych otrzymało terapię POL+B±R, w tym 28 chorych stosowało POL+BR, a 4 POL+B natomiast w badaniu *Smith 2021* terapia POL+BR w standardowej dawce (bendamustyna w dawce 90 mg/m² w dniu 1. i 2.) była najczęstszym schematem początkowym (70% chorych). Dawka bendamustyny została zmniejszona u 9 (13,0%) lub pominięta u 12 (17,4%) chorych w momencie rozpoczęcia leczenia. Z uwagi na fakt iż wskazane badania są jednoramienne na ich podstawie nie jest możliwa porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem wybranych komparatorów. Mimo ograniczeń,

³⁵ w badaniu *Dimou 2021* w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano też dane dla chorych z chłoniakiem innym niż DLBCL (chorzy DLBCL stanowili około 85%), w badaniu *Segman 2021* uczestniczyli też chorzy z transformowanym chłoniakiem (28%), a w badaniu *Smith 2021* mógł występować chłoniak Burkitta (3%), chłoniak pierwotny śródpiersia (1%), chłoniak nieziarniczy, podtyp indolentny/transformowany (17%). Dodatkowo należy zauważyć iż w badaniu *Dimou 2021* tylko 2 chorych stosowało uprzednio tylko 1 linię leczenia a z badania *Segman 2021* wykluczano takich chorych. W badaniu *Dimou 2021* u około 20% chorych stan sprawności wynosił >2, w badaniu *Segman 2021* stan sprawności ECOG ≥2 odnotowano u około 53% chorych.

³⁶ Wg informacji wskazanych w badaniu *Dimou 2021* chorzy w badaniu otrzymywali POL w ramach programu dostępu humanitarnego (u chorych po ≥2 liniach leczenia w wywiadzie (N=58)) lub otrzymywali POL dostępny komercyjnie (u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu (N=3)). Badanie *Segman 2021* dotyczy chorych z Izraela natomiast badanie *Smith 2021* chorych ze Stanów Zjednoczonych gdzie lek Polivy® został zarejestrowany w szerszym wskazaniu niż w Unii Europejskiej [w badaniu *Smith 2021* 36% chorych przerwało terapię POL by otrzymać CAR-T lub ASCT]

wskazane badania zostały uwzględnione w AKL gdyż stanowią najlepsze dostępne źródło danych dotyczących praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania POL+BR względem BR (ramię C vs D) u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Ocenę wykonano na podstawie wyników randomizowanego, otwartego badania GO29365 (publikacja *Sehn 2019*). W raporcie uwzględniono także dodatkowe dane do badania GO29365 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* i *Sehn 2020* oraz w dokumencie *EMA 2019*. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania GO29365 w przeglądzie *EUnetHTA 2020*.

Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono dostępne dane z badania GO29365 dla ramienia G i H z publikacji *EMA 2019*, abstraktu *Sehn 2020* i raportu *EUnetHTA 2020* oraz dokumentu otrzymanego od Wnioskodawcy.

Do analizy włączono również 3 jednoramienne, badania obserwacyjne: *Dimou 2021*, *Segman 2021* i *Smith 2021*, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa POL stosowanego w skojarzeniu z BR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W raporcie przedstawiono także wyniki porównania pośredniego dla POL+BR vs PIX z zastosowaniem techniki MAIC na podstawie danych z dokumentu przygotowanego przez Wnioskodawcę w ramach procedury oceny leku Polivy® przez EUnetHTA.

Ocena skuteczności POL+BR w porównaniu z BR

Częstość występowania **odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii**, ocenianej przez niezależny komitet oceniający, stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Według danych przedstawionych w publikacji *Sehn 2019*, wykazano dla tego punktu końcowego istotną statystycznie przewagę POL+BR (odpowiedź wystąpiła u 40,0% chorych) względem BR (odpowiedź wystąpiła u 17,5% chorych), a uzyskana wartość NNT równa 5 świadczy o dużej sile badanej interwencji. Również ocena odpowiedzi całkowitej przez badacza

(drugorzędowy punkt końcowy) potwierdza powyższe wnioski (odpowiedź odnotowano odpowiednio 42,5% vs 15,0% chorych; a parametr NNT wyniósł 4). W odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii, istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną zaobserwowano w przypadku populacji ogółem także w przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie przez niezależny komitet oceniający i badacza, choroby stabilnej ocenianej przez niezależny komitet oceniający oraz progresji choroby ocenianej przez badacza.

Według danych zaprezentowanych w publikacji *EMA 2019* zarówno w przypadku oceny przez niezależny komitet jak i oceny badacza, w badaniu *GO29365* u chorych stosujących terapię POL+BR odpowiedź całkowita występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej u osób stosujących uprzednio 1 linię leczenia (zarówno opornych na leczenie jak i nawrotowych ocenianych łącznie jak i w grupie wyłącznie chorych nawrotowych) oraz u chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii (ogółem).

Obiektywna i całkowita odpowiedź na leczenie, oceniane w ramach **najlepszej odpowiedzi na leczenie** wystąpiły u znamienne statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej niż kontrolnej zarówno w populacji ITT, jak i AT i niezależnie od podmiotu dokonującego oceny (niezależny komitet oceniający vs badacz), co świadczy na korzyść terapii POL+BR. Progresja choroby według badacza, zarówno w populacji ITT jak i AT występowała w badaniu istotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR niż w grupie stosującej BR. Według oceny przez niezależny komitet także wykazano iż progresja choroby występowała w badaniu rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR niż w grupie stosującej BR, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Jak wskazują autorzy badania różnice w ocenie częstości występowania progresji choroby między niezależnym komitetem a badaczem były głównie spowodowane faktem iż ocena progresji choroby wykonywana przez badaczy nie była prowadzona na podstawie skanów potwierdzających progresję choroby – skany te były niezbędne w przypadku oceny przez niezależny komitet. Dane dla chorych bez wykonanych skanów były uznane za brakujące/nieemożliwe do oceny w opinii niezależnego komitetu.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT był dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej niezależnie od tego kto dokonywał oceny (badacz czy komitet oceniający), jednakże znamienne statystycznie różnicę między grupami odnotowano w przypadku oceny według

badacza (HR: 0,44 (95% CI: 0,20; 0,95)). Jak wskazali autorzy badania, u 17,5% chorych z grupy badanej odpowiedź na leczenie utrzymywała się w chwili odcięcia danych w badaniu i czas trwania odpowiedzi na leczenie u tych chorych wynosił powyżej 20 mies. (zakres: >20,0; ≥22,5). Chorzy ci pozostawali w stanie całkowitej remisji podczas ostatniego pomiaru w ramach okresu obserwacji.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy, czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź i u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie był zdecydowanie dłuższy w grupie badanej (mediana wynosiła odpowiednio 12,7 i 27,9 mies.) niż w kontrolnej (mediana wynosiła odpowiednio 4,1 i 12,7 mies.). Różnica między grupami dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź była istotna statystycznie. Co ważne, według danych przedstawionych w tym abstrakcie, utrzymanie odpowiedzi na leczenie (tzn. brak progresji choroby) w grupie badanej odnotowano u 9 (47,4%) chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie, zaś w grupie kontrolnej jedynie u 2 (28,6%) z 7 chorych.

W abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2020* wskazano, że w grupie POL+BR u 6 (15%) chorych czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnego komitetu oceniającego wynosił >24 miesięcy (zakres: 26,6; 38,6 mies.) na zakończenie okresu obserwacji. U 5 chorych nie zastosowano nowego leczenia a 1 chory miał przeszczep allogeniczny.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiące odnotowano w badaniu GO29365 istotne statystycznie wydłużenie **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** w grupie POL+BR względem grupy kontrolnej, zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i w ocenie badacza. W ocenie niezależnego komitetu mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 9,5 miesiąca w grupie badanej i 3,7 mies. w grupie kontrolnej. Mediana PFS była zatem dłuższa w grupie badanej niż w kontrolnej o 5,8 miesiąca. Wartość parametru HR wskazuje na 64% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej. W przypadku oceny według badacza mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 7,6 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej, a wartość parametru HR wskazuje na 66% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR

względem grupy kontrolnej³⁷. W opinii Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydłużenie PFS w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej było istotne klinicznie.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* w populacji ogólnej mediana PFS wynosiła w ocenie badacza 7,5 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na 67% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2020* (dane dla 42,9 miesiąca obserwacji) mediana PFS wynosiła 9,2 mies. w grupie badanej i 3,7 miesiąca w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na mniejsze o 60% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

W przypadku oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach chorych, istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) wykazano m.in. u chorych ≥ 65 r.ż., chorych rasy białej, chorych u których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1, chorych u których czas trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi wynosił ≤ 12 mies., chorych bez wcześniejszego przeszczepienia szpiku i chorych z niekorzystnymi czynnikami ryzyka tj. ABC DLBCL według klasyfikacji WHO i COO (tylko ocena wg badacza).

Według danych przedstawionych m.in. w publikacji *EMA 2019*, istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w zakresie wydłużenia PFS wykazano w przypadku chorych z opornym DLBCL, chorych stosujących uprzednio 1 terapię (tylko według oceny badacza), chorych stosujących uprzednio co najmniej 2 linie leczenia (ogółem i wykazujących oporność na leczenie) i chorych stosujących uprzednio co najmniej 3 linie leczenia (ogółem) a także u chorych z dużą masą guza czy chorych z wynikiem 4 lub 5 wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego na początku badania.

W badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy POL+BR w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do **czasu przeżycia**

³⁷ Odnotowany w badaniu PFS był dłuższy w przypadku oceny dokonanej przez niezależny komitet niż przez badacza, co autorzy badania tłumaczą przede wszystkim opóźnieniem w uzyskaniu skanów potwierdzających wyniki lub brakiem wykonanych skanów wymaganych przez niezależny komitet po stwierdzeniu progresji klinicznej przez badacza

całkowitego w populacji ITT. Mediana OS w badaniu GO29365 wyniosła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana OS w grupie badanej była zatem dłuższa o 7,7 miesiąca. HR wyniósł 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75), co odpowiada 58% redukcji ryzyka wystąpienia zgonu w grupie badanej w porównaniu z kontrolną. Również analiza dla populacji AT wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść terapii POL+BR (mediana OS wynosiła 11,8 mies. w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie stosującej BR, a wartość parametru HR wskazuje na 54% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie badanej w porównaniu z kontrolną). W opinii EMA wydłużenie OS w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej było istotne klinicznie.

W abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* przedstawiono dane do badania GO29365 dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy. Według danych przedstawionych w tym abstrakcie w populacji ogólnej mediana OS wynosiła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na 59% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

Według danych przedstawionych w abstrakcie *Sehn 2020* w populacji ogólnej mediana OS wynosiła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie kontrolnej (okres obserwacji 42,9 miesiąca). Wartość parametru HR wskazuje na 60% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

Analiza w populacji ITT w podgrupach wykazała znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w przypadku większości analizowanych podgrup, tj. m.in. chorych w wieku ≥ 65 r.ż., rasy białej, ze stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1 na początku badania, ze stwierdzoną opornością na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową, z czasem trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi wynoszącym ≤ 12 miesięcy, bez wcześniejszego przeszczepienia szpiku kostnego, z podgrupy ABC DLBCL (według WHO i COO).

Według danych przedstawionych m.in. w publikacji *EMA 2019*, istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w zakresie wydłużenia OS wykazano w przypadku chorych z opornym DLBCL, stosujących uprzednio co najmniej 2 linie leczenia (ogółem i wykazujących oporność) i chorych stosujących uprzednio co najmniej 3 linie leczenia (ogółem) a także u chorych z dużą masą guza, opornych na ostatnią wcześniej stosowaną terapię

przeciwnowotworową czy chorych z wynikiem 4 lub 5 wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego na początku badania.

Badanie GO29365 – ocena skuteczności dla ramienia G i H

Zgodnie z zaleceniami CHMP do badania głównego GO29365 została dodana kohorta G i kohorta H, w których chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C.

Odpowiedź całkowitą po 6 miesiącach stwierdzono u 34,4% chorych. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Warto zauważyć, że mediana okresu obserwacji w ramieniu G, wynosiła 6 miesięcy dla pierwszej daty odcięcia i 8,4 miesiąca dla drugiej daty odcięcia, w porównaniu z 22,3 miesiąca w ramieniu C. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ocena odpowiedzi pierwotnej) wyniósł 42,5%, zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego jak i w ocenie badacza. Wynik jest zbliżony do odsetka ORR w ramieniu C wynoszącego 45,0%. Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie i całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u prawie 57% i niemal 53% chorych (ocena niezależnego komitetu) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mediana PFS oceniana przez niezależny komitet oceniający kohorty G+H wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI: 5,1; 8,0) w porównaniu do 9,2 miesiąca (95% CI: 6,1; 13,9) w ramieniu C z randomizowanej fazy badania GO29365. Autorzy wskazują, że różnica może wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mediana OS dla najdłuższego okresu obserwacji (9,7 mies.) dla kohorty G+H (liofilizowany POL+BR) była natomiast zgodna z wynikami dla ramienia C (POL+BR). W ramieniu G+H mediana OS wyniosła 11 miesięcy (95% CI: 8,3 miesiąca; 14,2 miesiąca) a w ramieniu C 12,4 miesiąca (95% CI: 9,0 miesiące, 32,0 miesiące). Dane dotyczące OS dla ramienia G+H są niedojrzałe. [REDACTED]

Ocena skuteczności POL+BR na podstawie badań obserwacyjnych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Dane dotyczące skuteczności POL+BR, stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono na podstawie 3 badań obserwacyjnych: *Dimou 2021*, *Segman 2021* i *Smith 2021*.

Częstość występowania ogólnej odpowiedzi (ORR) wyniosła w badaniu *Dimou 2021*, *Segman 2021* oraz *Smith 2021* odpowiednio ok. 35%, ok. 63% oraz 50%. Dodatkowo w badaniu *Dimou 2021* oceniano najlepszą odpowiedź na leczenie, częstość występowania ORR wyniosła ok. 43%. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) wystąpiła u ok. 20%, ok. 38% i ok. 24% chorych odpowiednio w badaniu *Dimou 2021*, *Segman 2021* oraz *Smith 2021*. W ramach oceny najlepszej odpowiedzi na leczenie, CR stwierdzono u ok 25% chorych w badaniu *Dimou 2021*. Częściową odpowiedź na leczenie (PR), chorobę stabilną (SD) oraz progresję choroby (PD) stwierdzono u odpowiednio ok. 16%, ok. 14% i ok. 48% chorych u których możliwa była ocena odpowiedzi, otrzymujących POL+BR w badaniu *Dimou 2021*.

W badaniu *Dimou 2021* mediana czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji wynosiła 4 miesiące. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła w tym badaniu 8,7 mies., a w badaniu *Smith 2021* 152 dni w populacji ogólnej i populacji DLBCL NOS, bez transformacji.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *Dimou 2021* w populacji ogólnej wynosiła 4 miesiące. W badaniu *Smith 2021* mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 2 miesiące. U chorych z DLBCL NOS, bez transformacji mediana ta była zbliżona do mediany PFS u chorych z populacji ogólnej.

W badaniu *Dimou 2021* częstość występowania progresji choroby w populacji ogólnej wyniosła 75,5%, natomiast wskaźnik rocznego PFS wyniósł 18%. Progresję choroby najczęściej obserwowano w podgrupie chorych ≤ 60 r.ż. (94,7%), wśród kobiet (84,6%), u chorych z opornością na ostatnią linię leczenia (81,6%), u chorych zajęciem pozawęzłowym w chwili rozpoczęcia terapii POL (84,6%) oraz u chorych z 1 lub 2 czynnikami ryzyka (odpowiednio 81,8% i 100). Analiza demograficzna wykazała, że wyższą wartość wskaźnika rocznego PFS ($>30\%$) osiągnięto w tym badaniu u chorych z opornością na ostatnią linię leczenia (44%), u chorych bez czynników ryzyka (ok. 42%), u chorych ze stanem sprawności wynoszącym 2-4 (33%) oraz u chorych bez zajęcia pozawęzłowego (31%).

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyniosła w badaniach *Dimou 2021* i *Smith 2021* odpowiednio 8,5 oraz 5,3 miesiąca. W badaniu *Dimou 2021* w populacji ogólnej wskaźnik rocznego OS wyniósł 45%, natomiast częstość występowania zgonu wyniosła 51%. Analiza demograficzna wykazała, że najwyższą wartość wskaźnika rocznego OS ($>50\%$) osiągnięto u chorych w stadium choroby I/II przed rozpoczęciem terapii POL (64%), u chorych bez oporności na pierwszą linię leczenia (56%), u chorych leczonych POL w czasie >16 mies. od rozpoznania (53%), u chorych z poziomem LDH 1-2 \times GGN w chwili rozpoczęcia terapii POL (53%), u chorych >60 r.ż. (52%), u chorych z opornością na ostatnią linię leczenia (52%), u chorych po ≤ 2 liniach leczenia (52%), u chorych bez objawów B (52%) oraz u chorych ze stanem sprawności wynoszącym 0-1 i 2-4 (odpowiednio 52% i 51%). Z kolei najwyższy odsetek zgonów ($>60\%$) obserwowano w podgrupie chorych z poziomem LDH $>2 \times$ GGN w chwili rozpoczęcia terapii POL (72,7%), u chorych leczonych POL w czasie ≤ 16 mies. od rozpoznania (72,2%), u chorych w stadium choroby III/IV przed rozpoczęciem terapii POL (64,3%), u chorych ≤ 60 r.ż. (63,2%) oraz u chorych z objawami B (62,5%).

Ocena bezpieczeństwa POL+BR w porównaniu z BR

W badaniu GO29365 zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące zgonu ogółem odnotowano u 5,1% chorych w grupie badanej i 2,6% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem wystąpiły w badaniu u mniejszego odsetka chorych z grupy badanej (23,1%) niż z grupy kontrolnej (28,2%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które wystąpiły w czasie 35 dni od rozpoczęcia leczenia także zaobserwowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio u 7,7% chorych

z grupy POL+BR i 10,3% chorych z grupy BR). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zgonu były zakażenia, które wystąpiły u 10,3% chorych w obu grupach. Różnice między grupami w odniesieniu do częstości występowania wskazanych zdarzeń nie były istotne statystycznie.

W badaniu GO29365, **ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem odnotowano u 64,1% chorych w grupie badanej i u 61,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowano występowanie zdarzeń głównie u pojedynczych chorych, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Dla żadnego z rozpatrywanych zdarzeń nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu u wszystkich chorych w grupie badanej i u 97% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o 3-4. stopniu nasilenia wystąpiły zaś u około 85% chorych stosujących terapię POL+BR i u około 72% chorych przyjmujących BR. W obu przypadkach różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły w badaniu u 33,3% chorych z grupy badanej i 10,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano niedokrwistość o dowolnym stopniu nasilenia, limfopenię o dowolnym i 3.-4. stopniu nasilenia (12,8% vs 0,0%), neuropatię obwodową o dowolnym stopniu nasilenia (43,6% vs 7,7%), obwodową neuropatię czuciową o dowolnym stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%) i zaburzenia naczyniowe ogółem o ≥ 3 . stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%).

Mimo, że neuropatię obwodową obserwowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej, to u chorych stosujących POL+BR zdarzenie to miało głównie 1. stopień nasilenia (11 (64,7%) spośród 17 chorych ze zdarzeniem) i ustąpiło ono u 10 chorych, a u 1 chorego uległo ono poprawie. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Mimo że w grupie badanej odnotowano wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość czy trombocytopenia o 3.- 4. stopniu nasilenia w porównaniu w grupą BR, to

częstość wykonanych **transfuzji** krwinek czerwonych lub transfuzji płytek krwi była zbliżona w obu grupach (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

W badaniu GO29365 chorzy mogli stosować określone **leczenie wspomagające**, m.in. GCSF w celu leczenia i profilaktyki neutropenii. Ogółem 71,8% chorych z grupy POL+BR i 61,5% chorych z grupy BR przyjęło co najmniej jedną dawkę GCSF. W odniesieniu do częstości stosowania GCSF różnica między grupami także nie była znamienna statystycznie.

Badanie GO29365 – ocena bezpieczeństwa dla ramienia G i H

Ogólnie, profil bezpieczeństwa i tolerancji liofilizowanego schematu POL+BR (kohorta G+H) był akceptowalny w kontekście chorych z R/R DLBCL. Charakter obserwowanych zdarzeń niepożądanych w przypadku liofilizowanego POL+BR jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa POL+BR oraz z tym, czego można się spodziewać w populacji chorych z R/R DLBCL. Nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa kohorty G+H stosującej liofilizowany POL+BR.

[Redacted content]

Ocena bezpieczeństwa POL+BR na podstawie badań obserwacyjnych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Ocenę bezpieczeństwa POL+BR przedstawiano również na podstawie wyników badań obserwacyjnych: *Dimou 2021*, *Segman 2021* i *Smith 2021*.

W badaniu *Dimou 2021* zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 6 chorych, w tym u 3 chorych z powodu zakażenia płuc, u 1 z powodu epizodu POChP o ciężkim stopniu nasilenia i u 1 z powodu utrzymującej się pancytopenii. U jednego chorego wystąpił nagły zgon o nieznanym etiologii po 2. cyklu POL+BR. Zgon z powodu działań niepożądanych wystąpił u 2 chorych w badaniu *Segman 2021*.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia ogółem w badaniu *Dimou 2021* odnotowano u ok 55% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia prowadzące do przerwania leczenia u 15,5% chorych. W badaniu *Smith 2021* zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stwierdzono u 11,6% chorych.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia ($>30\%$) w badaniu *Segman 2021* były niedokrwistość (78,1%), trombocytopenia (59,4%), neutropenia (46,9%), biegunka (31,3%), neuropatia obwodowa (31,3%) oraz zakażenia ogółem (31,3%).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia ($>10\%$) w badaniu *Segman 2021* były niedokrwistość (31,3%), neutropenia (31,3%), zakażenia ogółem (28,1%), gorączka neutropeniczna (25,0), zakażenie płuc (21,9) oraz trombocytopenia (18,8%), natomiast w badaniu *Dimou 2021* były neutropenia (34,5%), trombocytopenia (20,7%), zakażenia ogółem (13,8%) i gorączka neutropeniczna (12,1%).

W trakcie terapii POL lub w czasie 30 dni od jej zakończenia łącznie 23 (33,3%) chorych w badaniu *Smith 2021* miało nieplanowaną wizytę na oddziale ratunkowym. Konieczność nieplanowanej hospitalizacji zgłoszono u 25 (36,2%) chorych, przy czym 16 przypadków hospitalizacji wiązało się z wystąpieniem zakażenia.

W badaniu *Dimou 2021* spośród 58 chorych, 24 (41,4%) rozpoczęło kolejną terapię, w tym 5 (8,6%) chorych z powodu nawrotu choroby oraz 19 (32,8) z powodu wystąpienia oporności na POL+BR. Pierwsza terapia po POL+BR obejmowała chemoimmunoterapię, lenalidomid, radioterapię, ASCT, niwolumab oraz CAR-T, natomiast druga terapia po POL+BR obejmowała

chemioimmunoterapię, ibrutynib, radioterapię, allo-SCT, bortezomib oraz brentyksymab vedotin. W ramach kolejnej linii terapii jeden chory spośród 21, u których nie wykonano wcześniej ASCT, u którego wystąpiła odpowiedź na POL+BR przeszedł autologiczny przeszczep komórek macierzystych. U 4 chorych wykazujących niepowodzenie terapii POL+BR zastosowano terapię CAR-T. W badaniach *Segman 2021* i *Smith 2021* w ramach terapii dodatkowej odpowiednio 68,8% i 75,4% chorych otrzymywało czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów. Ponadto około 26% i 17% chorych w badaniu *Smith 2021* wymagało transfuzji odpowiednio koncentratu krwinek czerwonych oraz płytek krwi.

Porównawcza ocena POL+BR vs PIX – wyniki analizy MAIC

W toku realizacji projektu odnaleziono dokument przygotowany przez Wnioskodawcę w ramach procedury oceny leku Polivy® przez EUnetHTA, w którym przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla POL+BR vs PIX z zastosowaniem techniki MAIC. Analiza MAIC ma na celu zmniejszenie różnic między badaniami i zapewnienie miarodajnych dowodów porównawczych. Przedstawiona analiza MAIC opiera się na badaniu *GO29365* dla POL+BR oraz badaniu *PIX301* dla PIX. Porównanie POL+BR względem PIX z wykorzystaniem techniki MAIC zrealizowano po dostosowaniu wyników o możliwe czynniki zakłócające. Indywidualne charakterystyki chorych z badania *GO29365* wykorzystano w celu dopasowania (możliwie jak najlepiej) względem charakterystyki danych chorych raportowanych na początku badania w badaniu *PIX301*. Łącznie 21 (z 88 w zbiorczej grupie POL+BR) chorych z opornym/nawrotowym DLBCL z badania *GO29365* miało pełny zestaw wstępnie wybranych wartości czynników prognostycznych, co kwalifikowało ich do włączenia do porównania.

Skuteczność POL+BR w zakresie analizowanych punktów końcowych, obejmujących CR i OS, była większa w porównaniu z piksantronem po zarówno w przypadku analiz nieważonych jak i ważonych względem wybranych czynników prognostycznych. Szacowany nieważony, centralnie oceniany odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (odpowiedź po zakończeniu terapii) leczonych POL+BR wyniósł 66,7% (95% CI: [43,0; 81,9]) w porównaniu z 20,0% (95% CI: [11,4; 31,3]) dla piksantronu. Szacunkowa nieważona różnica wskaźnika CR wynosi 46,7% (95% CI: 22,7; 67,9). Szacunkowa nieważona mediana OS dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32,0 miesiące w porównaniu z 10,2 miesiąca dla chorych leczonych piksantronem. Nieważony HR oparty na modelu Coxa (POL+BR vs. PIX) wynosił 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Według informacji przedstawionych w dokumencie odnalezionym na stronie FDA i EMA stosowanie leku Polivy® może być związane z wystąpieniem m.in.:

- neuropatii obwodowej – u chorych należy u chorych monitorować objawy neuropatii obwodowej, takie jak hipostezja, przeculica, parestezja, dyzestezja, ból neuropatyczny, pieczenie, osłabienie lub zaburzenia chodu;
- reakcji związanych z infuzją – przed podaniem leku Polivy® należy podać lek przeciwhistaminowy oraz przeciwgorączkowy i należy uważnie monitorować chorych przez cały czas trwania infuzji. Jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją, należy przerwać infuzję i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne;
- mielosupresji – u chorych należy monitorować morfologie krwi w czasie leczenia. W przypadku cytopenii wymagane może być opóźnienie podania, zmniejszenia dawki lub zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Polivy®. Rozważyć należy profilaktyczne podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów;
- ciężkich i oportunistycznych zakażeń – należy dokładnie monitorować chorych w czasie trwania leczenia pod kątem wystąpienia objawów zakażenia. Należy zastosować profilaktykę wobec zapalenia płuc wywołanego przez grzyb z gatunku *Pneumocystis jiroveci* i zakażenia wirusem opryszczki;
- PML – należy monitorować chorych pod kątem wystąpienia nowych przypadków lub nasilenia zmian neurologicznych, poznawczych lub behawioralnych. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać stosowanie leku Polivy® i skojarzonej chemioterapii, a jeśli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone należy na stałe przerwać stosowanie leku;
- zespołu rozpadu guza – należy monitorować uważnie chorych i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze, w tym profilaktykę wystąpienia zespołu rozpadu guza;
- hepatotoksyczności – Istniejąca choroba wątroby, początkowa podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i inne stosowane leki wspomagające mogą zwiększać ryzyko hepatotoksyczności. Należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i poziom bilirubiny u chorych stosujących lek Polivy®.

W dokumencie EMA podkreślono iż lek Polivy® stosowany w skojarzeniu z BR **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w II i III linii leczenia chorych z DLBCL**. W dokumencie podkreślono także iż zdarzenia niepożądane związane z lekiem są

możliwe do opanowania i głównie dotyczą neuropatii obwodowej (w większości przypadków o niskim stopniu nasilenia i innej niż ciężka).

W dokumencie EMA wskazano iż na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, w opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi **stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Polivy® jest pozytywny.**

Wnioski

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści płynące ze stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Produkt leczniczy Polivy® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych. Terapia POL+BR w analizowanej populacji docelowej istotnie wpływa na wydłużenie PFS, OS oraz zwiększenie odsetka chorych wykazujących całkowitą odpowiedź na leczenie.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie POL+BR może powodować zwiększenie częstości niektórych zdarzeń niepożądanych. Mając jednak na uwadze korzyści płynące z zastosowania z tej terapii i jednocześnie uwzględniając niekorzystne rokowania u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL i brak dostępu do innych skutecznych terapii, które wydłużyłyby przeżycie chorych i zmniejszyły częstość występowania progresji choroby, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny, jeżeli jest on stosowany zgodnie z zaleceniami uwzględnionymi w ChPL, jest akceptowalny, a stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nieziarniczych. Rokowanie u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych **jest zdecydowanie niekorzystne, z medianą przewidywanego czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy** (jak wskazano w wytycznych *AHS 2019* mediana przeżycia u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia wynosi **poniżej 6 miesięcy**). Uwzględniając ciężki przebieg choroby i niekorzystne rokowanie chorych stwierdzono, iż uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na **istotne klinicznie korzyści płynące z**

zastosowania leku Polivy® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

6. Dyskusja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nieziarnicznych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy*. Pomimo iż chłoniaki rozlane z dużych komórek B cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, to DLBCL **pozostaje ciężką i zagrażającą życiu chorobą, w szczególności u chorych nawrotowych lub wykazujących oporność na leczenie**. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL przy zastosowaniu I linii leczenia (głównie schemat R-CHOP) wynosi obecnie około 60%. Przyjmuje się, że u chorych na DLBCL nawrót lub oporność po zastosowaniu I linii leczenia dotyczy około 30-40% chorych. Intensywna terapia ratunkowa wspomagany przeszczep autologiczny możliwy jest do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) wykazuje przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia [GELTAMO 2018, EMA 2018, Warzocha 2017].

U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nie może być przeprowadzone ze względu na podeszły wiek chorego (tj. przekroczenie 65. roku życia), zły stan ogólny, niedostateczną odpowiedź na terapię rautującą lub choroby towarzyszące, **dostępne skuteczne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone i nie ma ustalonego standardu postępowania w tej grupie chorych**. Rokowanie u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych **jest zdecydowanie niekorzystne, z medianą przewidywanego czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy** (jak wskazano w wytycznych *AHS 2019* mediana przeżycia u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia wynosi **poniżej 6 miesięcy**) [AHS 2019]. Z uwagi na niekorzystne rokowanie i brak ustalonego, skutecznego standardu postępowania u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej **istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce nowej, skutecznej opcji terapeutycznej o akceptowanym profilu bezpieczeństwa**.

Przedmiotem niniejszej analizy jest polatuzumab wedotyny. Jest to pierwszy w swojej klasie koniugat przeciwciało-lek składający się ze środka antymitotycznego monometyloaurystatyny E (MMAE) sprzężonej kowalencyjnie z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD79b (rekombinowana humanizowana immunoglobulina G1). Przeciwciało monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B – jego ekspresja występuje w ponad 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwi dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. Koniugat wiążąc się z mikrotubulami dostarcza lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy. **Uważa się, że ten proces maksymalizuje proces śmierci komórek nowotworowych, potencjalnie minimalizując wpływ na zdrowe komórki** [ChPL Polivy®].

Produkt leczniczy Polivy® finansowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach *Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85.7)*, **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych**. Terapia POL+BR została uznana przez FDA **terapią przełomową** (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) i otrzymała oznaczenie **PRIority MEDicines** przyznane przez EMA [Roche 2018, EMA 2018].

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Terapia POL+BR została **bezpośrednio porównana z aktywnym komparatorem** tj. z bendamustyną stosowaną w skojarzeniu z rytuksymabem. Porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w raporcie na podstawie wyników z **fazy randomizowanej** badania GO29365.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo POL+BR względem pozostałych wskazanych

w analizie komparatorów tj. GDP± rytuksymab, DHAP ± rytuksymab, ICE ± rytuksymab, ESHAP, bendamustyna w monoterapii, CVP, piksantron. **Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem [Rozporządzenie MZ].** Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* bendamustyna stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem **jest jedną najczęściej stosowanych terapii w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych.** Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem pozostałych wskazanych komparatorów nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy. Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w porównaniu z bezpośrednim porównaniem na podstawie badania randomizowanego.

Co więcej, autorzy przeglądu systematycznego *EUnetHTA 2020* także wskazali iż dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównawczej oceny dla POL+BR tylko względem BR. Nie odnaleziono innych badań umożliwiających porównanie terapii POL+BR względem pozostałych potencjalnych komparatorów określonych w kryteriach przeglądu (zarówno porównanie bezpośrednie jak i pośrednie).

Do podobnych wniosków doszli autorzy przeglądu *Thuresson 2020*. Celem przeglądu była m.in. ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej mających na celu porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem innych opcji terapeutycznych w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym DLBCL. Według autorów przeglądu nie było możliwe stworzenie sieci dowodów na podstawie włączonych badań randomizowanych lub danych z analiz *post-hoc*. Z tego powodu wykonanie metaanalizy sieciowej uznano za niemożliwe. Autorzy podkreślili że dostępne badania dla rozpatrywanych opcji różnią się początkową charakterystyką chorych i raportowanymi wynikami.

Należy także zauważyć iż w dokumencie *EMA 2019* przedstawiono zestawienie wyników dotyczących częstości występowania odpowiedzi całkowitej, najlepszej odpowiedzi na leczenie, mediany PFS i OS w badaniu oceniającym terapię POL+BR i w badaniach dla innych schematów leczenia tj. schematu R-GemOX (2 badania), piksantronu (1 badanie),

akсыkabtagenu cyloleucelu i tisagenlecleucelu. Zestawienie wykonane przez EMA wskazuje iż odsetki występowania odpowiedzi i mediany PFS oraz OS w wykonanym zestawieniu były w większości przypadków odpowiednio największe i najdłuższe w przypadku terapii POL+BR [EMA 2019].

Zgodnie z prośbą analityków Agencji w uzupełnionej wersji *Analizy klinicznej* przeprowadzano jednak przegląd systematyczny badań klinicznych dla piksantronu i podjęto próbę porównawczej oceny leku Polivy® względem piksantronu we wnioskowanej populacji docelowej. W raporcie porównawczą ocenę POL+BR vs PIX przedstawiono na podstawie wyników analizy MAIC z dokumentu *Roche 2019*.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Wiarygodność badania oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. W większości rozpatrywanych domen badania GO29365 ryzyko błędu oceniono jako niskie. W skali Jadad badanie oceniono na 3 punkty w 5-punktowej skali (badanie otwarte). Metodyka badania GO29365 nie powinna być rozpatrywana jako ograniczenie analizy. Należy bowiem zauważyć iż mimo że badanie GO29365 jest badaniem fazy Ib/II to **przeprowadzono w nim fazę randomizowaną**.

W badaniu GO29365 nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*). Natomiast brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych onkologicznych i podejście to jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018a]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. PFS, OS czy odpowiedź na leczenie, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż uzyskane wyniki nie zależą od subiektywnej oceny chorego. Co więcej, należy zauważyć, że w badaniu GO29365 większość punktów końcowych (w tym PFS, odpowiedź na leczenie) była oceniana zarówno przez badacza jak i **przez niezależny komitet oceniający**.

Mediana liczby ukończonych cykli leczenia w badaniu była większa w grupie POL+BR niż w grupie kontrolnej, ale należy zauważyć iż było to związane ze zdecydowanie większą częstością występowania progresji choroby prowadzącej do zaprzestania leczenia w grupie kontrolnej (54% chorych) niż badanej (15% chorych).

Liczba chorych uczestniczących w badaniu jest umiarkowana ale należy pamiętać że jest to badanie fazy Ib/II oraz że, jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego*, **DLBCL spełnia kryteria choroby rzadkiej**. Wśród 80 chorych, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR (n=40) lub BR (n = 40) większość stanowiły osoby rasy białej. Mediana wieku chorych wynosiła 67 lat w grupie badanej i 71 lat w grupie kontrolnej. U 64 z 80 chorych (80,0%) stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. Główne przyczyny, dla których chorzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia obejmowały wiek (40,0% chorych), niewystarczającą odpowiedź na terapię ratunkową (26% chorych) i wcześniejsze niepowodzenie przeszczepienia (20% chorych). Obie grupy chorych były na ogół dobrze wyważone pod względem danych demograficznych. W badaniu GO29365 mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (przy czym około 29% (n = 23) chorych otrzymało wcześniej jedną terapię), a u około 80% chorych występowała choroba oporna ostatnią wcześniej zastosowaną terapię. Należy jednak zauważyć iż w raporcie przedstawiono także wyniki w podgrupach chorych, uwzględniając m.in. dane dla chorych stosujących uprzednio tylko 1 linię leczenia, czy chorych nie wykazujących oporności na ostatnią wcześniej zastosowaną terapię. **Uznano więc iż badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.**

Zgodnie z zaleceniami CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) do badania głównego GO29365 została dodana kohorta G i kohorta H, w których chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C. Dodatkowo w ramach *Analizy klinicznej* (w Załączniku 7.3) przedstawiono dostępne dane z badania GO29365 dla ramienia G i H (POL jako liofilizat) z publikacji EMA 2019 i raportu EUnetHTA 2020, abstraktu *Sehn 2020* oraz *dokumentu otrzymanego od Wnioskodawcy*.

Do analizy włączono również 3 jednoramienne, badania obserwacyjne: *Dimou 2021*, *Segman 2021* i *Smith 2021*, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa POL stosowanego w skojarzeniu z BR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badania oceniono w skali NICE przyznając od 6 do 8 punktów. Mediana okresu obserwacji wynosiła w tych badaniach od 4 do 10,8 miesiąca. Badania te posiadają ograniczenia dotyczące m.in. populacji włączonej do analizy (populacja nie odpowiada ściśle kryteriom populacji docelowej

rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku, brak jednoznacznych informacji wskazujących czy w badaniach uczestniczyli wyłącznie chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia³⁸) czy zastosowanej interwencji (nie wszyscy chorzy stosowali terapię POL+BR). Badania te włączono jednak do analizy gdyż stanowią najlepsze dostępne źródło danych dotyczących praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono badanie kliniczne z fazą randomizowaną i badania obserwacyjne.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 przeglądy systematyczne tj. *Thuresson 2020* i *EUnetHTA 2020* spełniające kryterium populacji i interwencji, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii POL+BR w rozpatrywanej populacji docelowej. Do przeglądu *EUnetHTA 2020* włączono 1 badanie fazy Ib/II GO29365. Jak wskazano w przeglądzie *EUnetHTA 2020* dane z badania GO29365 wskazują na korzyść terapii POL+BR (względem BR) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: całkowita odpowiedź na leczenie, OS oraz PFS. Według analizy przeprowadzonej przez IQWiG nie odnotowano różnic między grupami dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w przeglądzie w 2019 roku. Celem przeglądu *Thuresson 2020* była identyfikacja aktualnych dowodów klinicznych dotyczących opcji farmakologicznych w populacji chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do SCT (przeszczep komórek macierzystych) lub wykazali nawrót choroby po SCT. Drugorzędowym celem przeglądu była ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej mających na celu porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem innych opcji terapeutycznych w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym DLBCL. Przeszukiwanie baz zakończono 10 czerwca 2019 roku. Odnalezione przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji. W związku z zdecydowano o włączeniu do raportu badań pierwotnych.

³⁸ Co więcej 1 z badań dotyczy populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych gdzie lek Polivy® został zarejestrowany w szerszym wskazaniu niż w Unii Europejskiej

Skuteczność interwencji względem komparatora **oceniono w badaniu włączonym do analizy za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych**. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu GO29365 analizowano częstość występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet oceniający. **Jest to zgodne z zaleceniami EMA** gdyż według danych przedstawionych w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych* opublikowanych przez EMA w 2017 roku, wskazano iż w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie [EMA 2017]. Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie długotrwałej ekspozycji na potencjalnie nieskuteczne terapie i szybszą identyfikację chorych wymagających zastosowania dodatkowej terapii [Sargent 2017, Analiza problemu decyzyjnego Polivy®]. Ma to szczególne znaczenie w przypadku DLBCL który jest chłoniakiem agresywnym. Ponadto, w porównaniu z OS, ocena odpowiedzi na leczenie nie wymaga dużej liczby chorych biorących udział w badaniu [FDA 2018]. Należy zauważyć iż w badaniu odpowiedź na leczenie oceniano przy użyciu ściśle określonych kryteriów i oceniano ją m.in. za pomocą tomografii komputerowej, pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (w badaniu stosowano zmodyfikowane kryteria odpowiedzi według klasyfikacji Lugano). Klasyfikacja z Lugano jest zalecana w celu oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki [Analiza problemu decyzyjnego Polivy®].

W badaniu oceniano także takie punkty końcowe jak PFS i OS. PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018]. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiuk 2014]. OS jest standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów. Poprawa OS stanowi bezpośrednią korzyść kliniczną dla chorych. Analiza OS wymaga jednak większej liczebności próby i dłuższego okresu obserwacji niż w przypadku innych punktów końcowych oraz może zostać zakłócona przez zastosowanie przez chorych kolejnych terapii po zaprzestaniu leczenia badanym lekiem [Pazdur 2007]. Dlatego też w większości badań eksperymentalnych w dziedzinie onkologii wnioskowanie opiera się na punktach końcowych tj. PFS, TTP, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i obiektywna odpowiedź na leczenie [Władysiuk 2014].

Wyniki przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy porównania wskazują na przewagę skuteczności terapii POL+BR względem BR w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych tj. częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia PFS i OS. Wyniki w grupie kontrolnej nie były korzystne, nawet pomimo faktu, iż jak, wskazali autorzy badania, część chorych otrzymało dodatkową terapię po progresji choroby. Podkreśla to ograniczoną skuteczność obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [Sehn 2019].

W badaniu GO29365 wykazano w populacji ogólnej **istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** w grupie POL+BR względem grupy kontrolnej, zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i w ocenie badacza (w ocenie niezależnego komitetu po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 22,3 miesiące mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 9,5 mies. w grupie badanej i 3,7 mies. w grupie kontrolnej. Mediana PFS była zatem dłuższa w grupie badanej niż w kontrolnej o 5,8 miesiąca; dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy mediana PFS wynosiła w ocenie badacza 7,5 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej). Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2020* (dane dla 42,9 miesiąca obserwacji) mediana PFS wynosiła 9,2 mies. w grupie badanej i 3,7 miesiąca w grupie kontrolnej. Należy zauważyć iż w przypadku oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach chorych, istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) wykazano w wielu podgrupach chorych m.in. u chorych ≥ 65 r.ż., chorych rasy białej, chorych u których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1, chorych stosujących uprzednio 1 terapię (tylko według oceny badacza), chorych stosujących uprzednio co najmniej 2 linie leczenia (ogółem i wykazujących oporność na leczenie) i chorych stosujących uprzednio co najmniej 3 linie leczenia (ogółem),₁ chorych u których czas trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi wynosił ≤ 12 mies., chorych bez wcześniejszego przeszczepienia szpiku i chorych z niekorzystnymi czynnikami ryzyka tj. ABC DLBCL według klasyfikacji WHO i COO (tylko ocena wg badacza).

Czas przeżycia całkowitego był istotnie statystycznie dłuższy u chorych stosujących POL+BR w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla 22,3 mies. i 30 oraz 42,9 mies. okresu obserwacji, **mediana OS w grupie badanej była prawie 3 razy dłuższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 12,4 mies. vs 4,7 mies.)**. Analiza OS w podgrupach także wykazała znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w przypadku większości analizowanych podgrup, tj. m.in. chorych w wieku ≥ 65 r.ż., rasy białej, ze stanem sprawności

w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1 na początku badania, ze stwierdzoną opornością na ostatnią wcześniej stosowaną terapię przeciwnowotworową, z czasem trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi wynoszącym ≤ 12 miesięcy, bez wcześniejszego przeszczepienia szpiku kostnego, z podgrupy ABC DLBCL (według WHO i COO) oraz chorych stosujących uprzednio co najmniej 2 linie leczenia (ogółem i wykazujących oporność) czy chorych stosujących uprzednio co najmniej 3 linie leczenia (ogółem).

Na podstawie danych dotyczących profilu bezpieczeństwa z analizowanych w raporcie badań klinicznych stwierdzono, że terapia POL+BR może powodować m.in. wystąpienie neuropatii obwodowej i mielosupresji. Neuropatia obwodowa jest rozpoznany zagrożeniem związanym ze stosowaniem koniugatów przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego i częstość jej występowania była dokładnie monitorowana w czasie trwania badania. Należy zauważyć, że mimo, że w analizowanym badaniu klinicznym neuropatię obwodową obserwowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej, to u chorych stosujących terapię POL+BR **zdarzenie to miało głównie 1. stopień nasilenia** (11 (64,7%) spośród 17 chorych ze zdarzeniem) i ustąpiło ono u 10 chorych, a u 1 chorego uległo ono poprawie. Zdarzenia te były zatem możliwe do opanowania i odwracalne. Ponadto mimo że w grupie POL+BR odnotowano wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość czy trombocytopenia o 3.- 4. stopniu nasilenia w porównaniu w grupą BR, to **częstość wykonanych transfuzji krwinek czerwonych lub transfuzji płytek krwi była zbliżona w obu grupach** (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

Należy także zauważyć iż producent leku zamieścił szczegółowe informacje w ChPL odnoszące się do powyższych zdarzeń niepożądanych, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. W celu zapewnienia bezpieczeństwa i skutecznego stosowania leku Polivy® w ChPL zawarto zalecenia i środki ostrożności kierowane zarówno do personelu medycznego jak i chorych (zalecono m.in. monitorowanie chorych pod kątem objawów neuropatii obwodowej, objawów infekcji bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych czy pod kątem objawów sugerujących postępującą wieloogniskową encefalopatię). Co ważne dane na temat stosowania leku Polivy® są stale monitorowane. Zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z lekiem Polivy® są starannie oceniane i podejmowane są czynności konieczne do zapewnienia bezpieczeństwa chorych [ChPL Polivy®]. Co więcej, lek Polivy® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego*

chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10³⁹: C83, C85.7), a refundacja leku w ramach Programu lekowego oznacza systematyczne monitorowanie leczenia.

Należy zauważyć iż w dokumencie *EMA 2019* także podkreślono iż ewentualne zdarzenia niepożądane związane z lekiem są możliwe do opanowania (zwłaszcza w kontekście rozpatrywanej jednostki chorobowej) i profil bezpieczeństwa tej terapii nie jest gorszy od innych schematów leczenia stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu.

Przedstawione w raporcie wyniki dla liofilizowanej postaci POL oraz wyniki dotyczące praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa terapii POL+BR są spójne z wynikami dla fazy randomizowanej badania GO29365. Ogólnie, profil bezpieczeństwa i tolerancji liofilizowanego schematu POL+BR (kohorta G+H) był akceptowalny w kontekście chorych z R/R DLBCL. Charakter obserwowanych zdarzeń niepożądanych w przypadku liofilizowanego POL+BR jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa POL+BR oraz z tym, czego można się spodziewać populacji chorych z R/R DLBCL. Nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa kohorcie G+H stosującej liofilizowany POL+BR.

Wyniki analizy MAIC wskazują iż skuteczność terapii POL+BR w zakresie analizowanych punktów końcowych, obejmujących CR i OS, była lepsza w porównaniu z piksantronem po zarówno w przypadku analiz nieważonych jak i ważonych względem wybranych czynników prognostycznych. Wskaźniki CR obserwowane w dopasowanej populacji chorych z R/R DLBCL z badania GO29365 wyraźnie przewyższają wartości obserwowane u chorych w badaniu PIX301.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania z tej terapii i jednocześnie uwzględniając niekorzystne rokowania u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL oraz brak dostępu chorych do innych skutecznych terapii, które wydłużyłyby przeżycie i zmniejszyły częstość występowania progresji choroby, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny, jeżeli jest on stosowany zgodnie z zaleceniami uwzględnionymi w ChPL, jest akceptowalny, a stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny.

Podsumowując, w rozpatrywanej populacji chorych, brakuje w Polsce dostępu do skutecznej terapii pozwalającej na wydłużenie przeżycia chorych z

³⁹ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Z uwagi na niekorzystne rokowanie i brak ustalonego, skutecznego standardu postępowania u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej **istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna.** Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, niekwalifikujący się do przeszczepienia szpiku stanowią **grupę o złym rokowaniu, która wymaga szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia.**

W Opracowaniu AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu tisagenlecleucel we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B, eksperci pytani przez AOTMiT jednoznacznie wskazali iż rokowania w nawrotowym/opornym DLBCL są jednoznacznie złe a przedwczesny zgon jest głównym i najbardziej dotkliwym skutkiem choroby. Podkreślono iż DLBCL jest agresywnym nowotworem powodującym zgon w ciągu kilku miesięcy w wyniku progresji choroby prowadzącej do wyniszczenia nowotworowego, narastającego osłabienia i niewydolności narządowej [Opracowanie AOTMiT 2020].

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści płynące ze stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Uzyskane wyniki były spójne – korzystny wpływ terapii POL+BR wykazano w odniesieniu do wszystkich istotnych punktów końcowych. W analizowanej populacji docelowej terapia POL+BR wpływa na zwiększenie częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (po zakończeniu terapii w ocenie przez niezależny komitet oceniający odpowiedź ta wystąpiła aż u 40,0% chorych stosujących POL+BR a u chorych stosujących BR odpowiedź wystąpiła jedynie u 17,5% chorych). Wyniki przedstawione w raporcie na podstawie fazy randomizowanej badania GO29365, wskazują także iż analizowana terapia w porównaniu do aktywnego komparatora (BR) **w populacji chorych u których rokowania nie są korzystne, pozwala uzyskać znaczne wydłużenie PFS i OS, 64-67% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby** (odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i w ocenie badacza) **oraz na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu o około 59%** (dane dla 30 mies. okresu obserwacji).

Produkt leczniczy Polivy® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu populacji chorych, u których dostępne opcje terapeutyczne są

ograniczone a rokowania są niekorzystne. W związku z powyższym uznano, iż **zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Polivy®** stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. **Polatuzumab wedotyny wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie wysoce niezaspokojonej potrzeby medycznej.**

7. Załączniki

7.1. Ocena skuteczności liofilizowanego POL+BR (ramię G i H) na podstawie badania GO29365

Zgodnie z zaleceniami CHMP do badania głównego GO29365 została dodana kohorta G i kohorta H, w których chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C. Głównym celem była ocena farmakokinetyki i profilu bezpieczeństwa (pierwszorzędowe punkty końcowe) u chorych z R/R DLBCL stosujących liofilizowany POL+BR. W ramach zbiorczej analizy (ang. *pooled*) dla ramienia G oceniano również całkowitą odpowiedź na podstawie oceny niezależnego komitetu oceniającego podczas oceny pierwotnej odpowiedzi (6-8 tygodni po 6. cyklu, 1. dniu lub ostatniej dawce badanego leku), PFS na podstawie oceny niezależnego komitetu oceniającego oraz OS. Do kohorty włączono dodatkowo 10 chorych z R/R DLBCL i niepowodzeniu po jednej terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

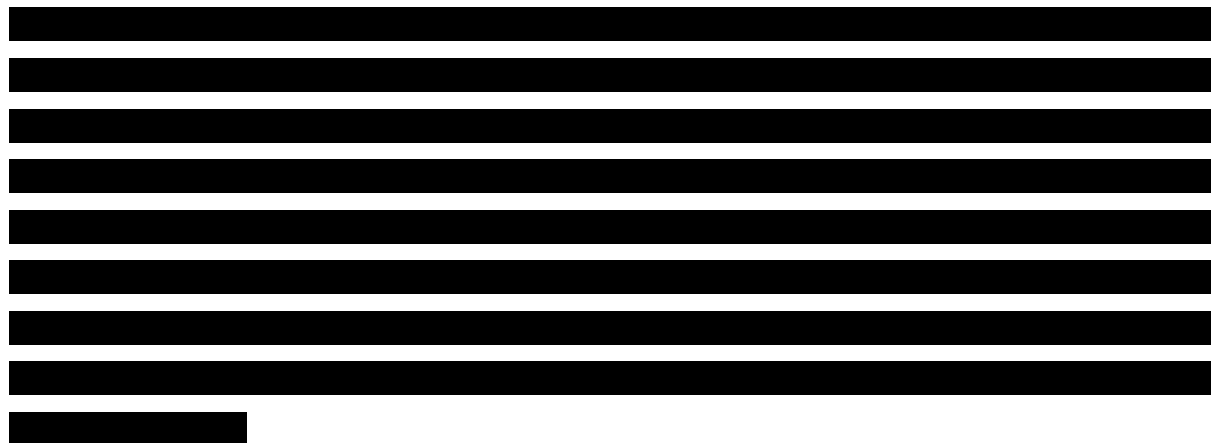
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane demograficzne w ramieniu G były ogółem porównywalne z ramieniem C. Do ramienia G włączono ogółem 42 chorych z R/R DLBCL ABC/GCB (z wyjątkiem 3: 1 chory z EBV i 2 z MYC / BCL2 / BCL6). Chorzy byli w większości płci męskiej (59,5%), a mediana wieku wynosiła 68

lat (odsetek chorych w wieku ≥ 65 lat był nieco wyższy niż w ramieniu C: 64,3% vs 57,5%). Należy zauważyć, że ogólny stan chorych na początku badania w ramieniu G był mniej ciężki niż w ramieniu C, na co wskazują różnice w odsetkach chorych z ECOG 2 (4,0% vs 15,0% w ramieniu C⁴⁰), ze stadium III/IV wg Ann Arbor (73,8% vs 85,0% w ramieniu C), z dużą masą guza (26,2% vs 25,0% w ramieniu C) oraz ze zmianami pozawęzłowymi (57,1% vs 67,5% w ramieniu C). Czas trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie wyniósł ≤ 12 miesięcy u 92,9% chorych w ramieniu G w porównaniu z około 80,0% chorych w ramieniu C. Odsetek chorych z tylko jedną wcześniejszą chemioterapią przeciwchłoniakową wyniósł 35,7% w ramieniu G w porównaniu z 27,5% w ramieniu C, natomiast mediana wcześniejszych linii chemioterapii przeciw chłoniakowi w obu ramionach wynosiła 2 (maksymalnie do 7). Chorzy w ramieniu G mieli mniej przeszczepów szpiku kostnego (14,3% vs. 25%) i byli bardziej oporni na ostatnią wcześniejszą terapię przeciwchłoniakową (90,5% vs. 75,0%) niż chorzy w ramieniu C. Głównymi przyczynami niekwalifikowania się do przeszczepu komórek macierzystych były: wiek (40,5% vs. 32,5% w ramieniu C) oraz niewystarczająca odpowiedź na terapię ratującą (35,7% vs. 30,0% w ramieniu C).



Ocenę skuteczności liofilizowanego POL+BR przeprowadzono na podstawie badania GO29365. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w dokumencie *EMA 2019* oraz w przeglądzie *EUnetHTA 2020*, abstrakcie *Sehn 2020* i dane otrzymane od Wnioskodawcy. Analizę skuteczności przedstawiono dla trzech dat odcięcia:

⁴⁰ Na podstawie raportu EMA, w przeglądzie *EUnetHTA 2020* wskazano, że odsetek chorych ze stanem sprawności ECOG równym 2 wyniósł 7,1% w ramieniu G vs 15,0% w ramieniu C, przyczyna rozbieżności nie jest znana

- 12 listopada 2018 roku, z medianą okresu obserwacji 6 miesięcy (ramię G);
- 15 marca 2019 roku, z medianą okresu obserwacji 8,4 miesięcy (ramię G);

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- najlepsza odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- zgon.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

7.1.1. Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii

Odpowiedź całkowitą po 6 miesiącach stwierdzono u 34,4% chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Warto zauważyć, że mediana okresu obserwacji w ramieniu G,

wynosiła 6 miesięcy dla pierwszej daty odcięcia i 8,4 miesiąca dla drugiej daty odcięcia, w porównaniu z 22,3 miesiąca w ramieniu C.

W dokumencie *EMA 2019* zwrócono uwagę na analizę podgrup, która sugeruje, że różnica w odsetku CR wynikałaby głównie z niższego odsetka chorych z chorobą oporną w II linii leczenia w ramieniu G, którzy w ramieniu C mają wyższy odsetek CR.

[Redacted text block]

Odsetek obiektywnych odpowiedzi w (ocena odpowiedzi pierwotnej) wyniósł 42,5%, zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego jak i w ocenie badacza. Wynik jest zbliżony do odsetka ORR w ramieniu C wynoszącego 45,0%.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED] ⁴¹	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

41 [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

7.1.2. Najlepsza odpowiedź na leczenie

Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie i całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u prawie 57% i niemal 53% chorych (ocena niezależnego komitetu) [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie – ramię G i H

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
<i>GO29365 (Sehn 2020)</i>		Obiektywna odpowiedź na leczenie	Ogółem (ramię G+H)		60 (56,6)	106
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

7.1.3. Przeżycie wolne od progresji choroby

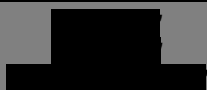

















7.1.3.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Na podstawie wyników uzyskanych w ramach okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy, dla 32 chorych w ramieniu G mediana PFS wyniosła 6,0 (3,5; 6,6) mies. Dodatkowe wyniki skuteczności u 42 chorych wskazują, że dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 8,4 miesiąca PFS wyniosło 5,5 miesiąca (3,5; 7,0). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby obserwowana w ramieniu G wydaje się niższa niż w ramieniu C dla którego PFS wyniosło 9,2 miesiąca ale może to wynikać z różnic w okresie obserwacji (do 42,9 mies. w ramieniu C).

Mediana PFS oceniana przez niezależny komitet oceniający kohorty G+H wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI: 5,1; 8,0) w porównaniu do 9,2 miesiąca (95% CI: 6,1; 13,9) w ramieniu C z randomizowanej fazy badania GO29365. Autorzy wskazują, że różnica może wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej. [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – ramię G i H

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	POL+BR (postać liofilizowana)	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
PFS – ocena według niezależnego komitetu oceniającego				
GO29365 (EMA 2019)	6 mies.	Ogółem (ramię G)	6,0 (3,5; 6,6)	32
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.		5,5 (3,5; 7,0)	42
				
GO29365 (Sehn 2020)	9,7 mies.	Ogółem (ramię G+H)	6,1 (5,1; 8,0)	106
PFS – ocena według badacza				
				
				
				










































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

7.1.4. Przeżycie całkowite

7.1.4.1. Czas przeżycia całkowitego

Na podstawie wyników uzyskanych w ramach okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy, dla 32 chorych w ramieniu G mediana OS wyniosła 6,1 (4,4; n/o) mies. Dodatkowe wyniki skuteczności u 42 chorych wskazują, że dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 8,4 miesiąca OS wydłużył się do 9,1 miesiąca (6,0; n/o). Mediana przeżycia całkowitego obserwowana w ramieniu G wydaje się niższa niż w ramieniu C (9,1 vs 12,4 miesiąca), co może wynikać z dłuższego okresu obserwacji w ramieniu C (do 42,9 miesiąca).

Mediana OS dla najdłuższego okresu obserwacji (9,7 mies.) dla kohorty G+H (liofilizowany POL+BR) była natomiast zgodna z wynikami dla ramienia C (POL+BR). W ramieniu G+H mediana OS wyniosła 11 miesięcy (95% CI: 8,3 miesiąca; 14,2 miesiąca) a w ramieniu C 12,4 miesiąca (95% CI: 9,0 miesięcy, 32,0 miesięcy). Dane dotyczące OS dla ramienia G+H są niedojrzałe.

Tabela 45.
Czas przeżycia całkowitego – ramię G i H

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	POL+BR (postać liofilizowana)	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
OS				
GO29365 (EMA 2019)	6 mies.	Ogółem (ramię G)	6,1 (4,4; n/o)	32
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.		9,1 (6,0; n/o)	42
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (Sehn 2020)	9,7 mies.	Ogółem (ramię G+H)	11 (8,3; 14,2)	106

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.1.4.2. Zgon

W dniu odcięcia danych (15 marca 2019 roku) 50% chorych (21/42) przerwało udział w badaniu. Głównym powodem przerwania udziału w badaniu był zgon, który wystąpił u 47,6% chorych (20/42).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Częstość występowania zgonów - ramię G i H

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Zgony ogółem		Ogółem (ramię G)	3 (12,0)**	25
	8,4 mies.				20 (47,6)	42
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*data odcięcia maj 2018 roku

**w tym dwóch chorych z posocznicą stopnia 5. i jeden chory z nieokreślonym zdarzeniem niepożądanym stopnia 5., które po pierwszej dacie odcięcia (maj 2018) zostało uznane za postępującą chorobę

7.2. Ocena bezpieczeństwa liofilizowanego POL+BR (ramię G i H) na podstawie badania GO29365

W ramach trwającego rozszerzenia do głównego badania GO29365, chorzy w ramieniu G otrzymywali 6 21-dniowych cykli, podczas których łącznie otrzymali 6 dawek POL (1,8 mg/kg), 12 dawek bendamustyny (90 mg/m²) i 6 dawek rytuksymabu (375 mg/m²). W momencie sporządzania raportu częściowego 25 chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa w ramach dokumentu EMA ukończyło medianę 3 cykli.

Nie wykazano różnicy w profilu bezpieczeństwa między formami płynnymi i liofilizowanymi (ramię G) oraz nie zidentyfikowano żadnego nowego sygnału bezpieczeństwa w zaktualizowanych wynikach bezpieczeństwa z ramienia G. Profil bezpieczeństwa, w tym istotne potencjalne ryzyko rozwoju nowotworu, jest ściśle monitorowany w tym trwającym badaniu.

[Redacted text block]

Ocenę bezpieczeństwa liofilizowanego POL w skojarzeniu z BR przeprowadzono na podstawie badania GO29365. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w dokumencie EMA 2019 oraz w przeglądzie EUnetHTA 2020. Analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla trzech dat odcięcia:

- maj 2018 roku, b/d dotyczących okresu obserwacji (ramię G);
- 15 marca 2019 roku, z medianą okresu obserwacji 8,4 miesięcy (ramię G);


[Redacted text block]


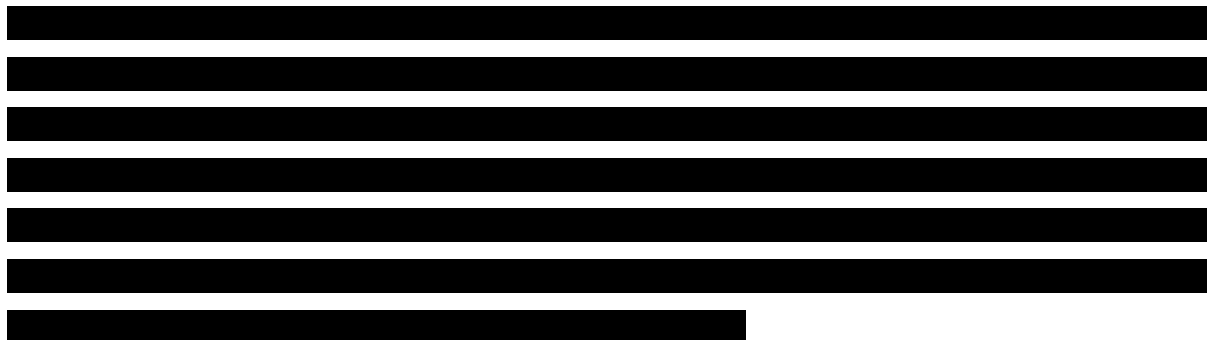
Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zgon z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

7.2.1. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych











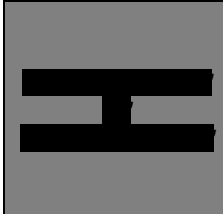
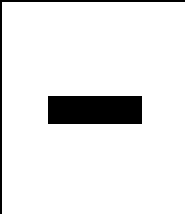















Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w czasie obserwacji wynoszącym 8,4 miesiąca wystąpiły u 4,8% chorych (2/42), w obu przypadkach stwierdzono posocznicę stopnia 5. 

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 48.

Częstość występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych – ramię G i H

									
									
GO29365 (EUnetHTA 2020)	b/d*	8,4 mies.	Zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia (CTCAE) – zgony	Ogółem (ramię G)	1 (4,0)	25			
				2 (4,8)	42				
									
									

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]		
		[REDACTED]		[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		[REDACTED]	
			[REDACTED]		[REDACTED]	
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Zgon z powodu zakażeń	Ogółem (ramię G)	1 (4,0)	25	
	8,4 mies.			2 (4,8)	42	

*data odcięcia maj 2018 roku

7.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu GO29365, dla okresu obserwacji 8,4 miesiąca, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w ramieniu G odnotowano u 61,9% chorych (OBS 8,4 mies.). W ramach krótszego okresu obserwacji (data odcięcia maj 2018 roku) ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 40% chorych, w tym sepsa, zakażenie dróg moczowych i biegunkę stwierdzono u 8% chorych w każdym ze zdarzeń, natomiast gorączkę neutropeniczną stwierdzono u 12% chorych.

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

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 49.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – ramię G i H

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
	b/d*		Ogółem (ramię G)	10 (40,0)	25

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019)	b/d*	Gorączka neutropeniczna	Ogółem (ramię G)	3 (12,0)	25
[REDACTED]					
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Zdarzenia niepożądane ogółem o dowolnym stopniu nasilenia w okresie obserwacji 8,4 miesiąca wystąpiły u wszystkich chorych w ramieniu G, a zdarzenia niepożądane o 3.-4. stopniu nasilenia stwierdzono u 78,6% chorych (OBS 8,4 mies.).

Najczęściej (>20%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w tej grupie były nudności (42,9%), neutropenia (33,3%), biegunka (33,3%), gorączka (31,0%), zmniejszenie apetytu (28,6%), zaparcia (23,8%), wymioty (23,8%) i niedokrwistość (21,4%). Najczęściej (> 10%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 wg CTCAE w tym ramieniu były neutropenia (26,2%), gorączka neutropeniczna (16,7%) i trombocytopenia (14,3%).

Najczęściej (>10%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 wg CTCAE z uwzględnieniem TEAE w ramieniu G (OBS 8,4 mies.) były neutropenia (50,0%), zwiększenie aktywności ALP (42,9%) zakażenia ogółem (26,2%) i trombocytopenia (19,0%). Profil bezpieczeństwa w ramieniu G, pomimo wyższego raportowania zwiększonej aktywności enzymu fosfatazy zasadowej we krwi (3/7 chorych) był podobny do profilu bezpieczeństwa w ramieniu C.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 50.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – ramię G i H

GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	Ramię G	24 (96,0)	25
	8,4 mies.		3. - 4.		42 (100,0)	42
	b/d*				18 (72,0)	25

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia badanym lekiem		Ramię G	6 (24,0)	25
	8,4 mies.				19 (45,2)	42
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki POL		Ramię G	1 (4,0)	25
	8,4 mies.				0 (0,0)	42
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki badanego leku		Ramię G	2 (8,0)	25
	8,4 mies.				5 (11,9)	42
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Zakażenia**		Ramię G	3 (12,0)	25
	8,4 mies.				11 (26,2)	42
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Neutropenia^^	Dowolny	[REDACTED]	14 (33,3)	42
			≥3.		11 (26,2)	42
[REDACTED]	b/d*	Neutropenia**	≥3.	Ramię G	10 (40,0)	25
					[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Niedokrwistość^^	Dowolny	Ramię G	9 (21,4)	42

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Niedokrwistość**	≥3.		3 (7,1)	42
					3 (12,0)	25
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Trombocytopenia**	≥3.	Ramię G	3 (12,0)	25
	8,4 mies.				8 (19,0)	42
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Trombocytopenia^^	≥3.		6 (14,3)	42
		Gorączka neutropeniczna^^	≥3.	Ramię G	7 (16,7)	42
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	8,4 mies.^	Immunogenność	Dowolny	Ramię G	0 (0,0)	42
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Zmniejszenie łaknienia^^	Dowolny	Ramię G	12 (28,6)	42
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Neuropatia obwodowa**	≥2.	Ramię G	0 (0,0)	25	
	8,4 mies.		≥3.		2 (4,8)	42	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d*	Biegunka**	≥3.	Ramię G	2 (8,0)	25	
			3 (7,1)		42		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
					[REDACTED]	[REDACTED]		
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Gorączka^^	Dowolny	Ramię G	13 (31,0)	42		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	b/d	Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej (ALP)	Dowolny	Ramię G	3 (42,9)	7

*data odcięcia maj 2018 roku

**w tym zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (TEAE)

^dane dotyczące immunogenności zostały przedstawione dla chorych w ramieniu G wraz z ostatnim punktem odcięcia

^^z wyłączeniem TEAE (tylko AE)

7.3. Porównawcza ocena POL+BR vs PIX

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność POL stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem oraz bendamustyną względem piksantronu w rozpatrywanej populacji docelowej. Ponadto, zgodnie z wynikami przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego POL+BR vs PIX poprzez wspólną referencję. W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla piksantronu stosowanego w leczeniu chorych z agresywnym NHL zidentyfikowano jedynie 2 eksperymentalne badania kliniczne tj. badanie randomizowane *PIX-301* opisane w 2 publikacjach oraz 1 badanie kliniczne jednoramienne (*Borchmann 2003*) w których populacja nie jest zawężona do chorych z populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku. Na podstawie przedstawionych badań możliwe byłoby wykonanie jedynie prostego zestawienia wyników z badań dla POL+BR i PIX (ang. *naive comparison*), co obarczone byłoby bardzo dużym ryzykiem niepewności z uwagi na brak homogeniczności wskazanych badań w zakresie populacji chorych uczestniczących w tych badaniach (np. brak jednoznacznej informacji wskazującej że w badaniach dla PIX uczestniczyli wyłącznie chorzy z rozpatrywanej populacji docelowej czyli niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych).

Zgodnie z wytycznymi HTA, w takiej sytuacji bardziej zasadnym niż przeprowadzenie prostych porównań jest porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). W toku realizacji projektu odnaleziono dokument przygotowany przez Wnioskodawcę w ramach procedury oceny leku Polivy® przez EUnetHTA, w którym przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla POL+BR vs PIX z zastosowaniem techniki MAIC [dokument Roche 2019]. Analiza MAIC ma na celu zmniejszenie różnic między badaniami i zapewnienie miarodajnych dowodów porównawczych. W związku z powyższym w raporcie porównawczą ocenę POL+BR vs PIX przedstawiono jedynie na podstawie wyników analizy MAIC z dokumentu *Roche 2019*.

Przedstawiona w niniejszym AKL analiza MAIC opiera się na badaniu GO29365 dla POL+BR oraz badaniu PIX301 dla PIX [Pettengell 2012]. Porównanie POL+BR względem PIX z wykorzystaniem techniki MAIC zrealizowano po dostosowaniu wyników o możliwe czynniki zakłócające. Indywidualne charakterystyki chorych z badania GO29365 wykorzystano w celu dopasowania (możliwie jak najlepiej) względem charakterystyki danych chorych raportowanych na początku badania w badaniu PIX301. Po dopasowaniu populacji wykonano ważenie, a wyniki przedstawiono dla bardziej zrównoważonych pod względem charakterystyki populacji. Ukryte błędy wynikające z nieznanymi lub niezgłoszonymi zmiennymi towarzyszącymi mogą nadal występować; jednakże w przypadku braku bezpośrednich, randomizowanych porównań analiza MAIC jest najlepszym możliwym podejściem.

W analizie MAIC wykorzystano zbiorczą populację stosującą POL+BR składającą się z 88 chorych (faza Ib N=6, randomizowana faza II N=40 oraz ramię G N=42) w celu zwiększenia liczebności próby POL+BR. Populacja ITT obejmowała wszystkich chorych przypisanych do POL+BR. Populacja chorych zakwalifikowanych do badania GO293652 została dostosowana do populacji chorych biorących udział w badaniu PIX301. Analizy zostały wykonane zgodnie z techniczną dokumentacją *NICE DSU 2016* [Phillippo 2016] dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji.

Różnice w kryteriach włączenia chorych mogą utrudniać porównania pośrednie badań. Do badania PIX301 włączono chorych opornych lub z wielokrotnymi nawrotami (≥ 2 wcześniejszych linii leczenia), podczas gdy do badania GO29365 włączono chorych z tylko jednym nawrotem. Z badania PIX301 wykluczono chorych opornych na antracykliny (chorzy musieli odpowiadać na wcześniejszy standardowy schemat zawierający antracykliny przez co najmniej 24 tygodnie), co oznaczałoby, że ci, którzy byli pierwotnie oporni, zostaliby wykluczeni

ze standardowego leczenia pierwszego rzutu DLBCL zawierającego antracykliny. Badanie GO29365 obejmowało chorych pierwotnie opornych na leczenie. W związku z tym wybrano chorych z badania GO29365, jeśli nie byli oni pierwotnie oporni, aby dopasować się do populacji badania PIX301. Ponadto do analizy MAIC wybrano tylko chorych, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia, ponieważ populacja w badaniu PIX301 obejmuje wyłącznie chorych po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia.

Przy tak małej liczebności próby przeprowadzenie pełnej analizy MAIC (zdefiniowanej jako jednoczesne skorygowanie pod kątem wszystkich wstępnie wybranych czynników prognostycznych) nie było możliwe. W związku z tym analizę MAIC przeprowadzono oddzielnie dla każdego indywidualnego wstępnie wybranego czynnika prognostycznego (wiek na początku badania, stan sprawności wg ECOG na początku badania, odsetek chorych opornych na leczenie, liczba wcześniejszych linii leczenia i wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych).

Wyjściową charakterystykę chorych z badania GO29365 dopasowano do wyjściowych charakterystyk chorych z badania PIX301 w oparciu o wyżej wymienione wstępnie wybrane czynniki prognostyczne. Łącznie 21 (z 88 w zbiorczej grupie POL+BR) chorych z opornym/nawrotowym DLBCL z badania GO29365 miało pełny zestaw wstępnie wybranych wartości czynników prognostycznych, co kwalifikowało ich do włączenia do porównania. Chorzy ze stanem sprawności wg ECOG ≤ 2 , którzy nie byli pierwotnie oporni na leczenie, zostali uwzględnieni w porównaniu, ponieważ badanie PIX301 przedstawiało również dane dla tej populacji chorych. Chorzy z badania GO29365, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, zostali wykluczeni z analizy, ponieważ w badaniu PIX301 stosowanie ≤ 1 linii terapii stanowiło kryterium wykluczenia. Z badania PIX301 na poziomie zagregowanym wstępnie wybrane wartości czynników prognostycznych oraz dane dotyczące CR i OS są dostępne dla 70 chorych. Wszelkie rozbieżności między wstępnie wybranymi czynnikami prognostycznymi z dwóch badań zostały uwzględnione w oddzielnych analizach MAIC.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę subpopulacji włączonych do analizy MAIC.

Tabela 51.

Podsumowanie dopasowanych, wstępnie wybranych czynników prognostycznych dla POL+BR (badanie GO29365) względem PIX (badanie PIX301)

Parametr	Badanie GO29365	Badanie PIX301
	POL+BR	PIX

Liczba chorych	21	70
Wiek >60 r.ż.*, n (%)	18 (85,7)	36 (51,4)
Stan sprawności wg ECOG wynoszący 1-2, n (%)	13 (61,9)	44 (62,9)
Oporność na leczenie, n (%)	19 (90,5)	40 (57,1)
Liczba wcześniejszych linii terapii**, mediana (zakres)	3 (2; 5)	3 (2; 9)
Przeszczep komórek macierzystych, n (%)	8 (38,1)	11 (15,7)

Opracowanie własne na podstawie Roche 2019

*w badaniu PIX301 podano jedynie medianę (zakres) wieku, brak było średnich i odchyłeń standardowych

**chorzy z badania GO29365, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, zostali wykluczeni z subpopulacji chorych z R/R DLBCL użytej do porównania, w związku z czym dalsze dostosowywanie nie było konieczne

7.3.1. Ocena skuteczności POL+BR vs PIX – MAIC

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki z porównania nieważonego, a także wyniki z oddzielnych analiz MAIC dla każdego z poszczególnych, wstępnie wybranych czynników prognostycznych.

Porównanie pośrednie wykonano względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie całkowite.

7.3.1.1. Odpowiedź na leczenie

Szacowany nieważony, centralnie oceniany odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (odpowiedź po zakończeniu terapii) leczonych POL+BR wyniósł 66,7% (95% CI: [43,0; 81,9]) w porównaniu z 20,0% (95% CI: [11,4; 31,3]) dla piksantronu. Szacunkowa nieważona różnica wskaźnika CR wynosi 46,7% (95% CI: 22,7; 67,9).

W ramach analizy wykonano MAIC dla każdego z poszczególnych, wcześniej wybranych czynników prognostycznych. Ważona efektywna liczebność próby (ESS) po dopasowaniu względem wieku, stanu sprawności wg ECOG, oporności na leczenie, i wcześniejszego SCT mieściła się w zakresie od 9,1 do 21,0, a ważona różnica w częstości CR wahała się od 46,5% do 60,2% przy wszystkich dolnych granicach przedziałów ufności powyżej 0. Wyniki poszczególnych ważonych MAIC wskazują, że POL+BR jest skuteczniejszy niż piksantron.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)

Publikacja	Badanie GO29365		Badanie PIX301		Różnica odsetka CR (95% CI) [%]
	POL+BR		PIX		
	n (%)	N*	n (%)	N	
Roche 2019	CR nieważony**				
	14 (66,7)	21	14 (20,0)	70	46,7 (22,7; 67,9)
	CR po korekcie względem wieku (>60 r.ż.)				
	8,50 (80,2)^	10,6	14 (20,0)	70	60,2 (45,3; 79,5)
	CR po korekcie względem stanu sprawności wg ECOG				
	13,97 (66,5)^	21,0	14 (20,0)	70	46,5 (26,0; 70,1)
	CR po korekcie względem oporności na leczenie				
	7,19 (79,0)^	9,1	14 (20,0)	70	59,0 (43,0; 82,8)
CR po korekcie względem wcześniejszego SCT					
12,63 (72,6)^	17,4	14 (20,0)	70	52,6 (30,9; 76,8)	

*efektywna liczebność próby (ang. *effective sample size*) po dostosowaniu wyników

**liczba wcześniejszych linii leczenia nie została skorygowana, ponieważ chorzy, którzy otrzymali jedną linię leczenia, zostali wykluczeni podczas selekcji do analizy

^obliczone samodzielnie na podstawie różnicy odsetków

^^obliczone samodzielnie

7.3.1.2. Przeżycie całkowite

Szacunkowa nieważona mediana OS dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32,0 miesiące w porównaniu z 10,2 miesiąca dla chorych leczonych piksantronem. Nieważony HR oparty na modelu Coxa (POL+BR vs. PIX) wynosił 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76).

Szacunkowa ważona mediana OS dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32 miesiące dla wszystkich ocenianych czynników, a wartości HR wahały się od 0,18 do 0,31. Dla każdego oddzielnego porównania górny przedział ufności był poniżej 1.

Wartości parametru HR <1 uzyskane w analizie techniką MAIC świadczą o tym, że leczenie POL+BR zmniejsza ryzyko zgonu w porównaniu z PIX w przypadku wszystkich ocenianych czynników prognostycznych. Stosowanie POL+BR wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia zgonu o 70% (OS nieważone), o 82% (OS po korekcie względem wieku), o 69% (OS po korekcie względem stanu sprawności wg ECOG), 82% (OS po korekcie względem oporności

na leczenie) oraz o 77% (OS po korekcie względem wcześniejszego SCT) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących PIX. Wartości parametru HR są istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej w przypadku wszystkich analizowanych czynników prognostycznych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Czas przeżycia całkowitego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)

Publikacja	Badanie GO29365		Badanie PIX301		HR (95% CI)	IS
	POL+BR		PIX			
	Mediana (95% CI) [mies.]	N*	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Roche 2019	OS nieważony**					
	32,0 (16,8; n/o)	21	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,30 (0,12; 0,76)	TAK
	OS po korekcie względem wieku (>60 r.ż.)					
	32,0 (16,8; n/o)	10,6	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,18 (0,07; 0,52)	TAK
	OS po korekcie względem stanu sprawności wg ECOG					
	32,0 (12,4; n/o)	21,0	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,31 (0,13; 0,75)	TAK
	OS po korekcie względem oporności na leczenie					
	32,0 (16,8; n/o)	9,1	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,18 (0,06; 0,54)	TAK
OS po korekcie względem wcześniejszego SCT						
32,0 (28,0; n/o)	17,4	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,23 (0,08; 0,69)	TAK	

*efektywna liczebność próby po dostosowaniu wyników

**liczba wcześniejszych linii leczenia nie została skorygowana, ponieważ chorzy, którzy otrzymali jedną linię leczenia, zostali wykluczeni podczas selekcji do analizy

7.3.1.3. Podsumowanie

Skuteczność POL+BR w zakresie analizowanych punktów końcowych, obejmujących CR i OS, była większa w porównaniu z piksantronem po zarówno w przypadku analiz nieważonych jak i ważonych względem wybranych czynników prognostycznych.

Ogólnie badanie PIX301 obejmowało chorych z lepszym rokowaniem w porównaniu z chorymi włączonymi do badania GO29365, ponieważ z badania PIX301 wykluczono chorych pierwotnie opornych na leczenie. Głównym ograniczeniem porównań jest efektywna liczebność próby po dostosowaniu wyników, która zmniejsza się, zwłaszcza gdy chorzy pierwotnie oporni są usuwani z populacji chorych R/R DLBCL w badaniu GO29365, w celu dopasowania do populacji w badaniu PIX301.

Wyższe wskaźniki CR obserwowane w dopasowanej populacji chorych z R/R DLBCL z badania GO29365 wyraźnie przewyższają wartości obserwowane u chorych w badaniu PIX301. Ponadto, OS obserwowany w dopasowanej populacji chorych z R/R DLBCL w badaniu GO29365 również wydaje się lepszy w porównaniu z piksantronem.

7.3.2. Charakterystyka badania PIX301

PIX301 [Pettengell 2012]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1, o grupy piksantronu lub grupy porównawczej za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS). Harmonogram randomizacji został stworzony przez dostawcę IVRS. Zastosowano randomizację blokowaną ze stratyfikacją z blokiem o wielkości dwa w każdej z 18 unikalnych kombinacji stratyfikacji. Czynniki stratyfikacji były region (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs reszta świata), wartość Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego IPI (ang. <i>International Prognosis Index</i>) (0 lub 1 vs ≥ 2) oraz przebyty przeszczep komórek macierzystych (tak vs nie).</p> <p>Zaślepienie: brak, badanie otwartej próby z zaślepieniem niezależnego panelu oceniającego;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badanie było otwarte, przydział leczenia był znany chorym i badaczom, ale niezależny panel oceniający był zamaskowany przy przypisaniu leczenia i ocenach odpowiedzi guza dokonanych przez badaczy (tj. panel nie miał dostępu do kodu randomizacji ani oceny skuteczności przeprowadzonej przez badaczy). Sponsor, w tym autorzy tego artykułu będący pracownikami sponsora, byli zamaskowani przy przydziale leczenia do końca terapii, kiedy to baza danych została zablokowana do analizy. Sukces maskowania potwierdził audyt zewnętrzny niezależnego panelu oceniającego.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 140 chorych zrandomizowanych do badania, łącznie utracono 114 (81,4%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie PIX 55 (78,6%) spośród 70 chorych, w tym 37 (52,9%) utraconych z okresu obserwacji: 30 (42,9%) z powodu zgonu, 3 (4,3%) z powodu wycofania zgody i 4 (5,7%) z powodów innych niż wymienione] oraz 18 (25,7%) utraconych z okresu leczenia; • w grupie komparatora 59 (84,3%) spośród 70 chorych, w tym 32 (45,7%) utraconych z okresu obserwacji: 26 (37,1%) z powodu zgonu, 5 (7,1%) z powodu wycofania zgody i 1 (1,4%) z powodu innego niż wymienione oraz 27 (38,6%) utraconych z okresu leczenia; <p>Łącznie 2 (2,9%) z 70 chorych w grupie PIX i 3 (4,3%) z 70 chorych w grupie komparatora nie otrzymało zaplanowanego leczenia.</p> <p>W trakcie trwania planowanej terapii leczenie przerwało:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie PIX łącznie 50 (71,4%) spośród 70, w tym 28 (40,0%) z powodu postępującej lub nawrotowej choroby, 15 (21,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (2,9%) z powodu wycofania zgody, 2 (2,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji lub niezgodności z wymogami (<i>lost or non-compliant</i>), 3 (4,3%) z powodów innych niż wymienione; • w grupie komparatora łącznie 54 (77,1%) spośród 70, w tym 39 (55,7%) z powodu postępującej lub nawrotowej choroby, 9 (12,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (7,1%) z powodu wycofania zgody, 1 (1,4%) z powodu innego niż wymienione; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT obejmującej wszystkich chorych zrandomizowanych do badania: 70 chorych losowo przydzielonych do grupy piksantronu i 70 chorych przydzielonych do grupy komparatora; wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT, obejmującej chorych, którym podano ≥ 1 dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Cell Therapeutics, Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 66 szpitali w Europie, Indiach, Rosji, Ameryce Południowej, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych;</p>

PIX301 [Pettengell 2012]

Okres obserwacji: okres obserwacji wynosił 18 miesięcy od zakończenia ostatniego cyklu leczenia (do 6 mies. terapii + 18 mies. *follow-up*); data odcięcia danych dla analizy na koniec leczenia: 30 września 2008; data ostatniej oceny uzupełniającej: 16 lutego 2010 r.;

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano za pomocą dokładnego testu Fishera, porównując odsetek chorych z pełną lub niepotwierdzoną całkowitą odpowiedzią w dwóch grupach terapeutycznych pod koniec leczenia. Analizę przeprowadzono, gdy ostatni chory odbył ostatnią wizytę terapeutyczną. Przeprowadzono dodatkową analizę po 18- miesięcznym okresie obserwacji po zakończeniu terapii (*follow-up*). W analizie przeżycia wolnego od progresji – tj. czasu między randomizacją a udokumentowaniem postępującej lub nawrotowej choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – u chorych rozpoczynających terapię kontrolną uznano, że nastąpiła progresja, niezależnie od tego, czy progresja została potwierdzona radiologicznie. Chorych oceniano podczas ostatniej oceny guza. Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite oceniono za pomocą metod Kaplana-Meiera i niestratyfikowanego testu log-rank. Zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa, aby ocenić istotność podgrup dla zmiennych skuteczności oraz ustalić współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI dla każdej podgrupy.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak niezziarniczy (*de novo* lub transformowany z postaci indolentnej) zgodnie ze zaktualizowaną klasyfikacją REAL (ang. *Revised European-American Lymphoma*) oraz z klasyfikacją WHO;
- nawrót choroby po co najmniej 2 liniach chemioterapii, włączając co najmniej 1 standardowy schemat oparty na antracyklinach, na który odpowiedź trwała ≥ 24 tygodnie;
- wcześniejsza terapia rytuksymabem (w krajach, w których dostępna jest terapia rytuksymabem; u chorych z ekspresją CD20);
- nawrotowy chłoniak niezziarniczy po przeszczepie komórek macierzystych;
- przewidywana długość życia ≥ 3 miesięcy;
- stan sprawności w skali ECOG 0-2;
- ≥ 1 mierzalna zmiana w CT lub MRI, na podstawie której można ocenić odpowiedź na leczenie;
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) $\geq 50\%$;
- prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego oraz narządów wewnętrznych.

Kryteria wykluczenia:

- uprzednie stosowanie doksorubicyny w skumulowanej dawce (lub ekwiwalentu) wynoszącej więcej niż 450 mg/m²;
- nieprawidłowości sercowo-naczyniowe 3. lub 4. stopnia wg klasyfikacji NYHA;
- przetrwiała toksyczność w wyniku poprzedniej chemioterapii;
- histologicznie potwierdzony chłoniak Burkitta, białaczka limfoblastyczna, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak z aktywnym zajęciem centralnego układu nerwowego lub chłoniak w przebiegu HIV.

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr	PIX	CHEMIOTERAPIA
Liczba chorych	70	70
Mężczyźni, n (%)	46 (65,7)	40 (57,1)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (18; 80)	58 (26; 82)
Wiek >60 r.ż., n (%)	36 (51,4)	31 (44,3)
	PIX	n/d
	OKS	30 (44,8)/N=67
	IFO	12 (17,9)/N=67

PIX301 [Pettengell 2012]			
Stosowana terapia, n (%) ⁴⁴	WIN	n/d	11 (16,4)/N=67
	ETO p.o.	n/d	5 (7,5)/N=67
	ETO i.v.	n/d	4 (6,0)/N=67
	MIT	n/d	4 (6,0)/N=67
	GEM	n/d	1 (1,5)/N=67
	RTX	n/d	0 (0,0)/N=67
Stan sprawności wg ECOG wynoszący 1 i 2, n (%)		44 (62,9)	46 (65,7)
Czas trwania NHL, mediana (zakres), [miesiące]		32,0 (7; 160)	31,6 (0; 333)
Ocena guza na początku badania ⁴⁵ , n (%)	Oporny ⁴⁶	40 (57,1)	40 (57,1)
	Nawrotowy ⁴⁷	28 (40,0)	30 (42,9)
Stadium III-IV wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)		51 (72,9)	56 (80,0)
Wynik wg Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego IPI ⁴⁸ , n (%)	0-1	21 (30,0)	17 (24,3)
	2	25 (35,7)	27 (38,6)
	≥3	24 (34,3)	25 (35,7)
Zajęte ≥ 1 miejsce pozawęzłowe, n (%)		34 (48,8)	33 (47,1)
Podtyp potwierdzony histologicznie, n (%)	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	53 (75,7)	51 (72,9)
	Chłoniak indolentny transformowany (ang. <i>transformed indolent lymphoma</i>)	10 (14,3)	9 (12,9)
	Chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony	3 (4,3)	7 (10,0)
	Pierwotny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, typu <i>null-cell</i>	3 (4,3)	1 (1,4)
	Chłoniak grudkowy, 3. st	1 (1,4)	2 (2,9)
Odpowiedź na ostatnią stosowaną terapię, n (%)	CR / CRu	17 (24,3)	18 (25,7)
	PR	19 (27,1)	25 (35,7)
	SD	9 (12,9)	6 (8,6)
	PD	22 (31,4)	21 (30,0)

⁴⁴ odsetki w odniesieniu do chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku

⁴⁵ brak oceny guza dla dwóch chorych w grupie piksantronu

⁴⁶ chorzy oporni zostali zdefiniowani jako ci, u których od rozpoczęcia ostatniego schematu chemioterapii do randomizacji (niezależnie od odpowiedzi) upłynęło mniej niż 8 miesięcy lub chorzy ze stabilną lub postępującą chorobą od ostatniego schematu chemioterapii

⁴⁷ chorzy nawrotem zostali zdefiniowani jako ci, u których minęło 8 miesięcy lub dłużej od rozpoczęcia ich ostatniego poprzedniego schematu chemioterapii do randomizacji, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź

⁴⁸ brak wartości IPI dla jednego chorego w grupie kontrolnej

PIX301 [Pettengell 2012]		
Czas od ostatniej chemioterapii do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	9,0 (1; 86)	8,0 (1; 190)
Liczba poprzednich linii chemioterapii, mediana (zakres)	3,0 (2,0; 9,0)	3,0 (2,0; 9,0)
Wcześniej stosowana równoważna dawka doksorubicyny, mediana (zakres) [mg/m ²]	292,9 (51; 472)	315,5 (15; 681)
Wcześniejsze stosowanie RTX, n (%)	38 (54,3)	39 (55,7)
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)	11 (15,7)	10 (14,3)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: piksantron (dimaleinian piksantronu) i.v. 85 mg/m² (50 mg/m² piksantronu) w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (maks.6 cykli). Możliwa była jedna redukcja dawki PIX u chorych, u których wystąpiła neutropenia.</p> <p>Interwencja kontrolna: monoterapia według uznania lekarza zgonie ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (maks. 6 cykli):</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksaliplatyna (i.v.) 100 mg/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu; • ifosfamid (i.v.) 3 000 mg/m² w 1. i 2. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu; • winorelbina (i.v.) 30 mg/m² w 1.8. 15. i 22. dniu każdego 4-tyg.cyklu; • etopozyd (p.o.) 100 mg/m² w 1.2. 3. 4. i 5. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu; • etopozyd (i.v.) 50 mg/m² codziennie przez 21 dni każdego 4-tyg.cyklu; • mitoksantron (i.v.) 14 mg/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu; • gemcytabina (i.v.) 1 250 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu każdego 4-tyg. cyklu; • rytuksymab (i.v.) 375 mg/m² w 1.8.i 15.dniu 1 cyklu oraz w 1. dniu 2 cyklu (cykle 3 tygodniowe). <p>Leczenie wspomagające: leki immunostymulujące: w grupie PIX 35 (51,5%)/N=68 i w grupie komparatora 18 (26,9%)/N=67.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane uwzględnione w ramach analizy MAIC z dokumentu <i>Roche 2019</i>. <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne niż uwzględnione w ramach analizy MAIC z dokumentu <i>Roche 2019</i>. 		

7.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 54

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla leku Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination With Bendamustine and Rituximab Compared With Bendamustine and Rituximab Alone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma.</i>	NCT04236141	W fazie przed rekrutacją chorych	Hoffmann-La Roche	Randomizowane, początkowo zaslepienie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii POL+BR w porównaniu do BR w populacji chorych w Chinach z nawrotowym/opornym DLBCL	1 lipca 2020 r.	30 czerwca 2021 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 06.07.2020 r.

7.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 55.

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

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Polivy" OR "polatuzumab vedotin" OR "ACD79B VCMMAE" OR "DCDS4501A" OR "fcu 2711" OR "fcu2711" OR "ro 5541077 000" OR "ro 5541077-000" OR "ro5541077 000" OR "ro5541077-000"	83*	535^
#2	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospected OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	23 366 886^^
#3	#1 AND #2	n/d	426
#4	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	172

*w tym 1 wynik w zakładce Reviews i 82 w bazie Trials

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 29.03.2020 r.

Tabela 56.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"Polivy" [All Fields] OR "polatuzumab vedotin" [All Fields] OR "ACD79B VCMMAE" [All Fields] OR "DCDS4501A" [All Fields] OR "fcu 2711" [All Fields] OR "fcu2711" [All Fields] OR "ro 5541077 000" [All Fields] OR "ro 5541077-000" [All Fields] OR "ro5541077 000" [All Fields] OR "ro5541077-000" [All Fields]	254

#2	<p>"random" [All Fields] OR "randomised" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "randomly" [All Fields] OR "randomisation" [All Fields] OR "randomization" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "controls" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "prospectived" [All Fields] OR "prospectives" [All Fields] OR "prospectively" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "comparated" [All Fields] OR "comparatively" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohorts" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "retrospected" [All Fields] OR "retrospectives" [All Fields] OR "retrospectively" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "follow-up" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trials" [All Fields] OR "blind" [All Fields] OR "blinded" [All Fields] OR "blinding" [All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "masked" [All Fields] OR "masking" [All Fields] OR "systematic overview" [All Fields] OR "systematic review" [All Fields] OR "metaanalysis" [All Fields] OR "meta-analysis" [All Fields] OR "meta analysis" [All Fields]</p>	16 145 507
#3	#1 AND #2	173

Data wyszukiwania: 29.03.2020 r.

7.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – III etap

Tabela 57.

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

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(pixantrone OR "BBR 2778" OR BBR2778 OR "BBR-2778" OR pixolti OR pixuvri)	110	42*	225^
#2	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	16 998 860	n/d	17 580 264^^
#3	#1 AND #2	88	n/d	167
#4	embase/lim ⁴⁹	n/d	n/d	15

*trafienia w bazie CENTRAL 40

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 18.03.2021 r.

7.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 58.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Polivy	8
	"polatuzumab vedotin"	17

⁴⁹ Dodatkowo wykluczono abstrakty konferencyjne

Baza	Strategia	Wynik
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.adrreports.eu/pl/	Polivy OR "polatuzumab vedotin"	0
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.vigiaccess.org/	Polivy OR "polatuzumab vedotin"	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Polivy	20
	"polatuzumab vedotin"	19
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Polivy OR "polatuzumab vedotin"	20
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Polivy	1
	"polatuzumab vedotin"	10
URPLWMIPIB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Polivy	0
	polatuzumab vedotyny	0

*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

**zastosowano także zapytanie w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 06.07.2020 r.

7.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 59.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
EUnetHTA 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość	Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane database, stronę ClinicalTrials.gov i ICTRP Search Portal. Ręcznie przeszukano listę referencji i strony agencji HTA. Końcowe przeszukiwanie wykonano 7 listopada 2018 roku (rejstry badań) lub 4 listopada 2018 roku (bazy bibliograficzne). Następnie rejstry badań dla POL przeszukano 4 lipca 2019 roku. Poszukiwanie badań dla komparatora (próba porównania pośredniego) przeprowadzono w lipcu/ sierpniu 2019 roku.	Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii POL+BR względem odpowiednich komparatorów w leczeniu populacji docelowej tj. u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	Do analizy włączono 1 badanie fazy Ib/II GO29365. Dla populacji określonych w ramach kryteriów PICO 1a (chorzy po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia), PICO 1b (chorzy po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia) i ogólnej populacji chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównawczej oceny dla POL+BR vs BR. Nie odnaleziono danych umożliwiających porównanie względem innych potencjalnych komparatorów określonych w kryteriach przeglądu (zarówno porównanie bezpośrednie jak i pośrednie). Dane dla ogólnej populacji chorych z badania GO29365 wskazują na różnicę na korzyść terapii POL+BR (względem BR) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: całkowita odpowiedź na leczenie, OS, PFS. Według analizy przeprowadzonej przez IQWiG nie odnotowano różnic między grupami dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Dla populacji chorych określonej w ramach kryteriów PICO 1a dostępne dane wskazują różnicę na korzyść terapii POL+BR względem BR w odniesieniu do OS, PFS

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Analiza danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w tej subpopulacji nie była możliwa.</p> <p>Dla populacji chorych określonej w ramach kryteriów PICO 1b dostępne dane wskazują różnicę na korzyść terapii POL+BR względem BR w odniesieniu do OS i PFS. Dla częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Analiza danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w tej subpopulacji nie była możliwa.</p>
<p><i>Thuresson 2020</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość</p>	<p>Przeszukano bazy elektroniczne (Embase, MEDLINE, The Cochrane Library)</p> <p>Data przeszukiwania: 10 czerwca 2019 r. Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne od stycznia 2015 roku do czerwca 2019 roku [kongresy: European Hematology Association, International Conference on Malignant Lymphoma, American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual and European Meetings, Health Technology Assessment International, Society for Medical</p>	<p>Identyfikacja aktualnych dowodów klinicznych dotyczących opcji farmakologicznych w populacji chorych z nawrotowym/opornym DLBCL którzy się nie kwalifikują do SCT lub wykazali nawrót choroby po SCT. Drugorzędowym celem przeglądu była ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej mających na celu porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem innych opcji terapeutycznych w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym DLBCL.</p>	<p>Do analizy włączono łącznie 20 badań, w tym 1 badanie fazy Ib/II GO29365 dla terapii POL+BR.</p> <p>Według autorów badania nie było możliwe stworzenie sieci dowodów na podstawie włączonych badań RCT lub danych z analiz <i>post-hoc</i> dla szerszej populacji. Z tego powodu wykonanie metaanalizy sieciowej uznano za niemożliwe. Autorzy podkreślają że dostępne badania dla rozpatrywanych opcji różnią się początkową charakterystyką chorych i raportowanymi wynikami.</p> <p>Definicje punktów końcowych różniły się między badaniami co ograniczało potencjalne porównania. Najczęściej w badaniach raportowano ORR, przy czym spośród 20 badań w przypadku 12 ORR stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Odsetek chorych z ORR w przypadku terapii POL+BR wyniósł 48%, a w przypadku BR jedynie 18%. W przypadku PIX odsetek chorych z ORR wyniósł 37% a dla terapii wybranej przez badacza (komparator z badania dla PIX) jedynie 14%. Odsetek ORR różnił się między badaniami od 19% dla lenalidomid do 82% aksykabtagenu cyloleucelu.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Decision Making]. Przeszuakno także rejestry badań klinicznych i wnioski HTA.		<p>CR odnotowano u 43% chorych stosujących POL+BR, 15% chorych stosujących BR, 12% chorych przyjmujących lenalidomid oraz 73% chorych stosujących R-GemOx. Mediana PFS w zależności od badania wynosiła od 2,6 do 17,1 mies..</p> <p>Znaczące wydłużenie PFS odnotowano w badaniu dla POL+BR [HR=0,34]. W przypadku monoterapii PIX HR dla mediany PFS wynosił 0,60. W badaniu PIX-306 dla PIX-RTX nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla PFS względem Gem+RTX. Dla terapii CAR-T mediana PFS wynosiła dla tisagenlecleucelu 2,9-3,2 mies., a dla aksykabtagenu cyloleucelu 5,8 mies. (ocena badacza) i 7,3 mies. (ocena niezależnego komitetu). <u>Wskaźnik rocznego PFS wyniósł 46% w przypadku POL+BR i jedynie 29% dla terapii R-GemOx.</u></p> <p><u>Autorzy przeglądu wskazują iż w badaniu dla POL+BR osiągnięto najwyższe wskaźniki CR mimo zastosowania najsurowszych kryteriów odpowiedzi. Odpowiedź oceniano w badaniu TK, PET-TK i na podstawie oceny szpiku kostnego.</u></p> <p>Mediana OS w badaniach mieściła się w zakresie od 5,0 do 22,2 mies. Dla terapii POL+BR wykazano istotne wydłużenie OS [HR=0,42]. W przypadku monoterapii PIX różnica względem grupy kontrolnej nie była istotna statystycznie. W badaniu PIX-306 wykazano zaś niższą medianę OS w grupie PIX-RTX niż w grupie Gem+RTX.</p> <p>Mediana OS terapii R-GemOx mieściła się w zakresie od 9,1 do 11,0 mies., a dla tisagenlecleucelu od 11,1 do 22,2 mies. <u>Wskaźnik rocznego OS wyniósł 52% dla terapii POL+BR, 48% dla tisagenlecleucelu i 41% dla terapii R-GemOx.</u></p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Wskaźnik AE był zbliżony w grupie POL+BR vs. BR (100% vs. 97,4%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o stopniu 3.-5., które występowały częściej u chorych stosujących POL+BR była cytopenia, gorączka neutropeniczna, zakażenia. Zdarzenia niepożądane o stopniu 3.-4., które odnotowano u 5% chorych stosujących gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę obejmowały niedokrwistość i leukopenię. Podobnie w przypadku schematu R-GemOx były to neutropenia (43%), neuropatia obwodowa (7%), trombocytopenia (43%). W jednoramiennym badaniu dla tisagenlecleucelu, 86% chorych miało zdarzenia niepożądane o stopniu 3.-4.. W przypadku aksykabtagenu cyloleucelu 67% i 27% chorych wykazało odpowiednio neutropenię i gorączkę neutropeniczną o 3.-4. stopniu nasilenia. Dwóch chorych stosujących tę terapię zmarło z powodu AE. Częstość występowania zespołu uwalniania cytokin i zdarzeń neurologicznych (dowolnego stopnia) była niższa w przypadku tisagenlecleucelu niż w przypadku aksykabtagenu ciloleucelu (odpowiednio 57% wobec 93% i 20% wobec 64%).</p>

7.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 60.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy)		Publikacja	
		Thuresson 2020	EUnetHTA 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy)		Publikacja	
		Thuresson 2020	EUnetHTA 2020
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie dotyczy	Nie dotyczy
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 dotyczy	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie dotyczy	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		umiarkowana	umiarkowana

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

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

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

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

przeгляд 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

7.10. Charakterystyka badań włączonych do analizy

7.10.1. GO29365

GO29365 (Sehn 2020, Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019)
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, fazy Ib/II, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie trwające</p> <p>Badanie składało się z następujących faz:</p> <ul style="list-style-type: none"> wstępnej <u>fazy Ib</u>, w której oceniano bezpieczeństwo u 6 chorych stosujących POL+BR i 6 chorych stosujących POL+BG; <u>fazy II podtrzymania dawki</u> – obejmującej kohortę 20 chorych leczonych POL+BG (pierwotnie włączono 21 chorych); <u>fazy II randomizowanej</u> – obejmującej kohortę 80 chorych (po 40 chorych z grupy POL+BR i grupy BR⁵⁰); <u>dotatkowej fazy II</u> w której oceniano nową formułację POL (postać liofilizowaną) + BR (ramię G oraz H)⁵¹ <p>Badanie dotyczyło zarówno chorych na DLBCL, jak i na chłoniaka grudkowego, jednak w publikacji <i>Sehn 2019</i> uwzględniono wyłącznie dane dla chorych na DLBCL. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do niniejszej analizy, w raporcie uwzględniono dane wyłącznie dla chorych na DLBCL dla fazy II randomizowanej badania (porównanie POL+BR vs BR) oraz dostępne dane z ramienia G i H;</p> <p>Opis metody randomizacji: <u>faza Ib, faza II podtrzymania dawki, ramię G oraz H</u> – n/d; <u>faza II randomizowana</u> – tak, randomizacja w stosunku 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków, chorych stratyfikowano względem czasu trwania odpowiedzi na ostatnią uprzednio zastosowaną terapię (≤12 mies. vs >12 mies.) oraz obciążenia choroby (wysokie vs niskie), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego;</p> <p>Zaślepienie: brak – badanie otwarte;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: <u>faza Ib, faza II podtrzymania dawki</u> – n/d; <u>faza II randomizowana</u> – w czasie 22,3 mies. okresu obserwacji (mediana) z badania utracono następującą liczbę chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>z grupy badanej:</u> spośród 40 chorych 1 (2,5%) chory nie otrzymał POL+BR z powodu wystąpienia aktywnego zakażenia; spośród 40 chorych łącznie utracono natomiast 29 (72,5%) chorych (23 (57,5%) z powodu zgonu (9 (22,5%) – zgon z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 14 (35,0%) – zgon

⁵⁰ Ramię C i D

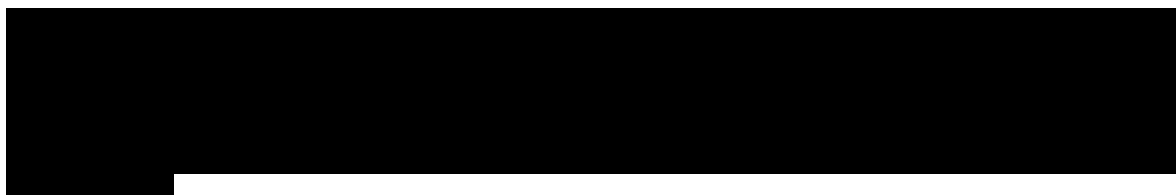
⁵¹ Zgodnie z zaleceniami CHMP do badania głównego GO29365 została dodana kohorta G i kohorta H, w których chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C. Głównym celem była ocena farmakokinetyki i profilu bezpieczeństwa (pierwszorzędowe punkty końcowe) u chorych z R/R DLBCL stosujących liofilizowany POL+BR. W ramach zbiorczej analizy (ang. *pooled*) dla ramienia G oceniano również całkowitą odpowiedź na podstawie oceny niezależnego komitetu oceniającego podczas oceny pierwotnej odpowiedzi (6-8 tygodni po 6. cyklu, 1. dniu lub ostatniej dawce badanego leku), PFS na podstawie oceny niezależnego komitetu oceniającego oraz OS. Do kohorty włączono dodatkowo 10 chorych z R/R DLBCL i niepowodzeniu po jednej terapii.

GO29365 (Sehn 2020, Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019)

z powodu progresji choroby), 5 (12,5%) z powodu rezygnacji z udziału w badaniu oraz 1 (2,5%) chorego z innych przyczyn;

- z grupy kontrolnej: spośród 40 chorych 1 (2,5%) chory nie otrzymał BR z powodu wystąpienia progresji choroby; spośród 40 chorych łącznie utracono natomiast 36 (90,0%) chorych (28 (70,0%) z powodu zgonu (11 (27,5%) – zgon z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 17 (42,5%) – zgon z powodu progresji choroby), 5 (12,5%) z powodu rezygnacji z udziału w badaniu, 2 (5,0%) z powodu progresji choroby oraz 1 (2,5%) z powodu decyzji badacza);

Informacje dot. zaprzestania terapii podano w tabeli poniżej;



Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia; dot. fazy II randomizowanej);

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- populacja ITT obejmowała wszystkich chorych losowo przydzielonych do danej grupy w momencie randomizacji lub – w przypadku chorych niepoddanych randomizacji – na początku badania; do populacji ITT włączono wszystkich chorych z DLBCL określonym przez badacza/ośrodek badawczy (po 40 chorych w obu grupach w fazie II randomizowanej);
- wyniki dot. skuteczności przedstawiono także dla populacji AT, obejmującej chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku i w której nie uwzględniono chorych z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem Burkitta określonym przez centralny przegląd patologii (37 chorych w grupie POL+BR i 39 chorych w grupie BR w fazie II randomizowanej);
- dodatkowa analiza skuteczności obejmowała także chorych z DLBCL określonym przez centralny przegląd patologii (wykonanym retrospektywnie w celu klasyfikacji chorych zgodnie z kryteriami WHO z 2016 r.), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;
- populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (po 39 chorych w obu grupach w fazie II randomizowanej);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA (dot. fazy II randomizowanej);

Sponsor: Genentech oraz F. Hoffmann-La Roche;

Liczba ośrodków: 54 (m.in. Stany Zjednoczone, Francja, Hiszpania, Australia, Kanada, Niemcy, Węgry);

Okres obserwacji: faza Ib – mediana 37,6 mies. i 46 mies. (*Sehn 2019a*); faza Ib/II podtrzymania dawki – mediana 27,0 mies.; faza II randomizowana – mediana 22,3 mies. (*Sehn 2019*)⁵² i 30 mies. (*Sehn 2019a*)⁵³. W ramach abstraktu konferencyjnego *Sehn 2020* przedstawiono dane odcięte 2 stycznia 2020 roku z medianą OBS wynoszącą 42,9 mies. dla fazy II randomizowanej. Dla postaci liofilizowanej przedstawiono dane dla 3 dat odcięcia⁵⁴;

Analiza statystyczna: punkty końcowe dot. czasu do wystąpienia zdarzenia były szacowane metodą Kaplana-Meiera. Różnice między grupami POL+BR i BR w odsetkach chorych z odpowiedzią na leczenie i punktach końcowych dot. czasu do wystąpienia zdarzenia zostały porównane w celach eksploracyjnych i przedstawione jako różnice bezwzględne i współczynniki ryzyka (HR) odpowiednio przy użyciu metod regresji Wilsona i Coxa ze stratyfikacją. Wielokrotną analizę regresji Coxa przeprowadzono dla oceny OS i PFS, uwzględniając potencjalne czynniki prognostyczne i charakterystykę początkową chorych;

Podejście do testowania hipotezy: b/d

⁵² Data odcięcia danych: 30 kwietnia 2018 roku

⁵³ Data odcięcia danych: 15 marca 2019 roku

⁵⁴ 12 listopada 2018 roku, z medianą okresu obserwacji 6 miesięcy (ramię G); 15 marca 2019 roku, z medianą okresu obserwacji 8,4 miesięcy (ramię G);

GO29365 (Sehn 2020, Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019)

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzony w biopsji nawrotowy/oporny DLBCL*, za wyjątkiem chłoniaka ulegającego transformacji;
- co najmniej 1 wcześniejsza linia leczenia⁵⁵;
- stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2;
- neuropatia obwodowa w stopniu ≤ 1 .;
- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wg opinii lekarza lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych;

zgodnie z protokołem badania m.in.:

- w przypadku chorych stosujących uprzednio bendamustynę, czas trwania odpowiedzi na leczenie musi wynosić > 1 rok (dot. chorych, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniej stosowanym schemacie leczenia);
- oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 24 tyg.;
- odpowiednie parametry hematologiczne (hemoglobina ≥ 9 g/dl, całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$), z wykluczeniem przypadków, gdy nieprawidłowości w powyższych parametrach spowodowane są chorobą podstawową, taką jak rozległe zajęcie szpiku kostnego lub hipersplenizm wtórny do zajęcia śledziony przez chłoniaka w ocenie badacza;
- stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej;

Kryteria wykluczenia: zgodnie z protokołem badania m.in.:

- stwierdzone w przeszłości reakcje alergiczne/anafilaktyczne na humanizowane/mysie przeciwciała monoklonalne;
- przeciwwskazania do stosowania bendamustyny, rytuksymabu lub obinutuzumabu;
- stwierdzona w przeszłości nadwrażliwość na mannitol;
- wcześniejsze zastosowanie dowolnych przeciwciał monoklonalnych, radioimmunokoniugatów lub koniugatów lek-przeciwciało przez 5 okresów półtrwania lub przez 4 tygodnie, w zależności od tego, który czas był dłuższy, przed cyklem 1. w dniu 1.;
- leczenie za pomocą radioterapii, chemioterapii, immunoterapii, terapii immunosupresyjnej lub stosowanie dowolnego badanego leku w celu terapii raka w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem cyklu 1.;
- obecne stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej > 30 mg prednizonu na dobę lub równoważnej w celach innych niż kontrola objawów chłoniaka;
- stwierdzone w przeszłości inne nowotwory złośliwe lub obecnie istotne, niekontrolowane współistniejące choroby, które mogą mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników;
- znane aktywne zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze, grzybiczo-bakteryjne, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażeń grzybiczych macierzy paznokcia) stwierdzone podczas rekrutacji do badania lub

⁵⁵ W publikacji EMA 2019 wskazano:

- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych w II linii leczenia, z progresją choroby lub brakiem odpowiedzi na leczenie (choroba stabilna przez < 6 miesięcy od rozpoczęcia początkowej terapii (II linia, oporność);
- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych w II linii leczenia, z nawrotem choroby po odpowiedzi na terapię początkową w czasie ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia pierwszej terapii (II linia, nawrót);
- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych w $\geq III$ linii leczenia, z progresją choroby lub brakiem odpowiedzi na leczenie (choroba stabilna przez < 6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii ($\geq III$ linia, oporność);
- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych w $\geq III$ linii leczenia, z nawrotem choroby po odpowiedzi na terapię początkową w czasie ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii ($\geq III$ linia, nawrót)

GO29365 (Sehn 2020, Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019)

dowolny inny poważny epizod lub zakażenie wymagające leczenia dożylnymi antybiotykami lub wymagające hospitalizacji) w czasie 4 tygodni przed cyklem 1. w dniu 1.;

- podejrzenie lub obecność utajonej gruźlicy;
- pozytywny wynik testów na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C;
- stwierdzone w przeszłości zakażenie wirusem HIV;
- szczepienie żywą szczepionką w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia;
- niedawna poważna operacja (w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem cyklu 1. w dniu 1.) inna niż z powodu postawionej diagnozy;
- wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub wyniki badań laboratoryjnych dających uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który stanowi przeciwwskazanie do zastosowania badanego leku lub może wpływać na interpretację wyników lub narażać chorego na wysokie ryzyko powikłań leczenia;

EMA 2019:

- przeszczep autologiczny w czasie 100 dni przed 1. dniem w 1. cyklu leczenia;
- przeszczep autologiczny w wywiadzie;
- transformacja choroby indolentnej w DLBCL;
- chłoniak ośrodkowego układu nerwowego;
- ASpAT or AIAT >2,5 × GGN
- bilirubina całkowita ≥1,5 × GGN.

Dane demograficzne

Parametr	Faza Ib	Faza Ib/II podtrzymania dawki	Faza II randomizowana		
	Populacja ITT				
	POL+BR	POL+BG	POL+BR	BR	
Liczba chorych	6	27**	40	40	
Mężczyźni, n (%)	4 (66,7)	16 (59,3)	28 (70,0)	25 (62,5)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	65 (58; 79)	66 (26; 86)	67 (33; 86)	71 (30; 84)	
Wiek ≥65 r.ż., n (%)	3 (50,0)	b/d	23 (57,5)	26 (65,0)	
Rasa, n (%)	Biała	5 (83,3)	26 (65,0)	31 (77,5)	
	Azjatycka	1 (16,7)	b/d	6 (15,0)	4 (10,0)
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (2,5)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0,0)		3 (7,5)	0 (0,0)
	Nieznana	0 (0,0)		5 (12,5)	4 (10,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)***	0	6 (100,0)		22 (81,5)	12 (30,0)
	1		21 (52,5)		14 (35,0)
	2		0 (0,0)		4 (14,8)
	DLBCL, NOS ⁵⁶	6 (100,0)	26 (96,3)	38 (95,0)	40 (100,0)

⁵⁶ nieokreślony

GO29365 (Sehn 2020, Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019)					
Klasyfikacja DLBCL wg WHO, n (%) [^]	ABC	4 (66,7)	9 (33,3)	19 (47,5)	19 (47,5)
	GCB	1 (16,7)	11 (40,7)	15 (37,5)	17 (42,5)
	Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych limfocytów B	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Chłoniak Burkitta	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
	Chłoniak grudkowy	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Główny powód wykluczający możliwość wykonania przeszczepienia, n (%)	Wiek	1 (16,7)	9 (33,3)	13 (32,5)	19 (47,5)
	Choroby współistniejące	0 (0,0)	2 (7,4)	1 (2,5)	1 (2,5)
	Stan sprawności	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,0)
	Niewystarczająca odpowiedź na terapię ratunkową	2 (33,3)	10 (37,0)	12 (30,0)	9 (22,5)
	Niewystarczająca liczba komórek CD34+	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niepowodzenie wcześniejszego przeszczepienia	0 (0,0)	2 (7,4)	10 (25,0)	6 (15,0)
	Odmowa chorego	2 (33,3)	1 (3,7)	2 (5,0)	2 (5,0)
	Inny	1 (16,7)	2 (7,4)	2 (5,0)	1 (2,5)
Stadium III/IV choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)		4 (66,7)	23 (85,2)	34 (85,0)	36 (90,0)
Wynik wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego w chwili włączenia do badania, n (%)	0	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	1	1 (16,7)	2 (7,4)	9 (22,5)	3 (7,5)
	2	3 (50,0)	4 (14,8)	9 (22,5)	8 (20,0)
	3	2 (33,3)	11 (40,7)	13 (32,5)	12 (30,0)
	4	0 (0,0)	8 (29,6)	8 (20,0)	12 (30,0)
	5	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (2,5)	5 (12,5)
Duża masa guza (ang. <i>bulky disease</i> ; ≥7,5 cm), n (%)		1 (16,7)	7 (25,9)	10 (25,0)	15 (37,5)
Czas trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowaną terapię przeciw chłoniakowi ≤12 mies., n (%)		5 (83,3)	23 (85,2)	32 (80,0)	33 (82,5)
Liczba uprzednio stosowanych linii [#] leczenia przeciw chłoniakowi, mediana (zakres)		2 (1; 2)	2 (1; 5)	2 (1; 7)	2 (1; 5)
Liczba uprzednio stosowanych linii leczenia przeciw chłoniakowi, n (%)	1	2 (33,3)	6 (22,2)	11 (27,5)	12 (30,0)
	2	4 (66,7)	9 (33,3)	11 (27,5)	9 (22,5)
	≥3	0 (0,0)	12 (44,4)	18 (45,0)	19 (47,5)

GO29365 (Sehn 2020, Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019)				
Wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego, n (%)	0 (0,0)	2 (7,4)	10 (25,0)	6 (15,0)
Wcześniejsza terapia bendamustyną, n (%)	0 (0,0)	2 (7,4)	1 (2,5)	0 (0,0)
Wcześniejsza terapia przeciwciałami anty-CD20, n (%)	6 (100,0)	27 (100,0)	39 (97,5)	40 (100,0)
Oporność ^{^^} na ostatnią wcześniej zastosowaną terapię, n (%)	5 (83,3)	23 (85,2)	30 (75,0)	34 (85,0)
Pierwotna oporność na leczenie, n (%)	b/d	b/d	21 (52,5)	27 (67,5)
Parametr	Populacja rozszerzona (Sehn 2020) – ramię G+H			
	POL+BR			
Liczba chorych	106			
Mężczyźni, n (%)	52 (49,1)			
Wiek, mediana (zakres) [lata]	70 (24; 94)			
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	30 (28,3)		
	1	62 (58,5)		
	2	14 (13,2)		
Stadium III/IV choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)	84 (79,2)			
Wynik 3-5 wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego w chwili włączenia do badania, n (%)	70 (66,0)			
Duża masa guza (ang. <i>bulky disease</i> ; ≥7,5 cm), n (%)	28 (26,4)			
Liczba uprzednio stosowanych linii leczenia, mediana (zakres)	2 (1;7)			
Liczba uprzednio stosowanych linii leczenia przeciw chłoniakowi, n (%)	1	37 (34,9)		
	2	27 (25,5)		
	≥3	42 (39,6)		
Oporność na ostatnią wcześniej zastosowaną terapię, n (%)	81 (76,4)			
Pierwotna oporność na leczenie, n (%)	73 (68,9)			
Ekspozycja na stosowane leczenie				
Parametr	Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa			
	POL+BR	POL+BG	POL+BR	BR
Liczba chorych	6	26	39	39
Liczba ukończonych cykli leczenia, mediana (zakres)	4,5 (2; 6)	4 (1; 6)	5 (1; 6)	3 (1; 6)
Chorzy, którzy ukończyli 6 cykli leczenia, n (%)	2 (33,3)	11 (42,3)	18 (46,2)	9 (23,1)

GO29365 (Sehn 2020, Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019)					
Powody zaprzestania terapii, n (%)	Progresja choroby	3 (50,0)	6 (23,1)	6 (15,4)	21 (53,8)
	Brak skuteczności leczenia	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,6)
	Zdarzenia niepożądane	1 (16,7)	6 (23,1)	13 (33,3)	4 (10,3)
	Inne	0 (0,0)	3 (11,5)	1 (2,6)	4 (10,3)
Chorzy, u których zredukowano dawkę POL, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)	n/d
Chorzy, u których zredukowano dawkę bendamustyny, n (%)		1 (16,7)	7 (26,9)	5 (12,8)	4 (10,3)
Opóźnienie leczenia, n (%)		2 (33,3)	11 (42,3)	21 (53,8)	15 (38,5)
Mediana intensywności dawki ^{^^^} , % (zakres)	POL	98 (91; 100)	89 (54; 105)	93 (58; 109)	n/d
	Bendamustyna	97 (81; 98)	94 (55; 137)	91 (84; 98)	93 (63; 102)
	Rytuksymab/obinutuzumab	97 (88; 100)	95 (77; 100)	91 (70; 103)	93 (45; 101)
INTERWENCJA					
Faza Ib					
<p>Interwencja badana: POL+BR (polatuzumab wedotyny dożylnie w dawce 1,8 mg/kg w dzień 2. cyklu 1. i w dniu 1. w kolejnych cyklach + bendamustyna dożylnie w dawce 90 mg/m² w dzień 2. i 3. cyklu 1. i w dniu 1. i 2. w kolejnych cyklach + rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu) lub POL+BG (polatuzumab wedotyny + bendamustyna (dawkowane jak wyżej) + obinutuzumab dożylnie w dawce 1 000 mg w dzień 1., 8. i 15. w cyklu 1. i w dzień 1. w kolejnych cyklach);</p>					
Faza II podtrzymania dawki					
Interwencja badana: POL+BG (dawkowana j.w.);					
Faza II randomizowana					
Interwencja badana: POL+BR (dawkowana j.w.);					
Interwencja kontrolna: BR (dawkowane j.w.);					
U chorych stosowano maksymalnie sześć 21-dniowych cykli.					
Szczegółowe dane dotyczące liczby ukończonych cykli leczenia czy stosowanej dawki leków podano w tabeli powyżej.					
Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,2 mies. w grupie POL+BR vs 1,4 mies. w grupie BR. ⁵⁷					
Ramię G oraz H – POL (liofilizat)					
W ramieniu G i kohorta H chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, z tym samym schematem i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C.					
Leczenie wspomagające (zgodnie z protokołem badania): chorzy mogli kontynuować stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub innej terapii podtrzymującej.					
Dozwolone było także stosowanie następujących terapii:					
<ul style="list-style-type: none"> GCSF w celu terapii i profilaktyki neutropenii, dawkowanie według uznania badacza; 					

⁵⁷ Według danych przedstawionych w raporcie *EUnetHTA 2020*

GO29365 (Sehn 2020, Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019)

- premedykacji z zastosowaniem acetaminofenu/paracetamolu, leków przeciwhistaminowych (difenhydraminy), glikokortykosteroidów – przed zastosowaniem rytuksymabu lub obinutuzumabu, według uznania badacza;
- premedykacji (odpowiednie nawodnienie, stosowanie allopurinolu) u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza;
- leków przeciwwirusowych, leków przeciw pneumocystozie w celu profilaktyki zakażeń;
- leków niezbędnych do zapewnienia chorym optymalnej opieki medycznej, za wyjątkiem leków które mogły być przyczyną wykluczenia chorych z badania, takich jak: chemioterapia cytotoksyczna (inna niż bendamustyna i dokanałowa chemioterapia stosowana w profilaktyce chorób ośrodkowego układu nerwowego), immunoterapia lub terapia immunosupresyjna (inne niż stosowana w badaniu), radioimmunoterapia, radioterapia, terapia hormonalna (inna niż leki antykoncepcyjne, stabilna hormonalna terapia zastępcza lub octan megestrolu), leki biologiczne (inne niż hematopoetyczne czynniki wzrostu), jakiegokolwiek terapia inna niż dokanałowa profilaktyka chorób ośrodkowego układu nerwowego przeznaczona do leczenia chłoniaka, niezależnie od tego, czy została zatwierdzona przez EMA lub FDA lub stanowi terapię eksperymentalną.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź po zakończeniu terapii;
- najlepsza odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- czas przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki z fazy Ib i fazy II podtrzymania dawki, gdyż ich metodyka lub zastosowana interwencja nie były zgodne z kryteriami włączenia do raportu (badanie I fazy lub zastosowanie POL+BG);
- wyniki dot. ekspresji genu CD79b, gdyż nie był to przedmiot niniejszej analizy;
- dane wskazujące powody, dla których nie oceniano poszczególnych chorych po zakończeniu terapii (tabela A1);
- wyniki przedstawione w ab. konf. *Sehn 2019a* i *Sehn 2020* dla chorych stosujących POL+BR łącznie dla fazy Ib i fazy II randomizowanej oraz fazy rozszerzonej;
- wyniki przedstawione w ab. konf. *Sehn 2019a* bez wskazania której grupy chorych dotyczą (mediana czasu do pierwszej odpowiedzi);
- wyniki przedstawione w dokumencie *EMA 2019* tylko dla 1 grupy bez wyników dla grupy kontrolnej (np. wyniki z Tabeli 55);
- wyniki dotyczące immunogenności (ocena nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy);
- wyniki przedstawione w badaniu dla fazy randomizowanej jako liczba zdarzeń dla OS i PFS – przedstawiono wyniki w postaci mediany OS i mediany PFS (wraz z HR);
- wyniki przedstawione w dokumencie *EMA 2019* w Tabeli 48, 49 (z uwagi na sposób prezentacji danych);
- wyniki przedstawione w dokumencie *EMA 2019* w Tabeli 48 – modelowanie;
- wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi przedstawione w dokumencie *EMA 2019* na stronie 119 – informacja przedstawiona w dokumencie jest niepełna;
- wyniki przedstawione w dokumencie *EMA 2019* dotyczące profilu bezpieczeństwa, które przedstawiono w grupie POL+BR łącznie dla fazy I i II (n=45 chorych), dane przedstawione dla grupy POL+BR łącznie dla różnych histologii chłoniaka, wyniki przedstawione łącznie dla kilku badań.

*tj. (zgodnie z protokołem badania):

- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w II linii leczenia, z progresją choroby lub brakiem odpowiedzi (choroba stabilna) trwającym <6 miesięcy od czasu rozpoczęcia pierwszej terapii;
- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w II linii leczenia, z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi trwającej ≥6 miesięcy od czasu rozpoczęcia pierwszej terapii;

- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w III lub dalszej linii leczenia, z progresją choroby lub brakiem odpowiedzi (choroba stabilna) trwającym <6 miesięcy od rozpoczęcia poprzedniej terapii;
- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w III lub dalszej linii leczenia, z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi trwającej ≥6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii

**łączone dane dla chorych biorących udział w fazie Ib i II podtrzymania dawki

***stan sprawności w skali ECOG nie był znany u dwóch chorych uczestniczących w fazie II randomizowanej (po 1 chorym z grupy POL+BR i BR) i u jednego chorego z fazy Ib/II podtrzymania dawki

^zgodnie z centralnym przeglądem patologii (uwzględniał wyniki dot. pochodzenia komórek określone przy użyciu metody NanoString, gdy były one dostępne)

^^oporność definiowano jako brak odpowiedzi lub progresja choroby w ciągu 6 mies. od ostatniej terapii

^^procent planowanej dawki otrzymanej w podanych cyklach

#chemioterapię wysokodawkową z zastosowaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych liczono jako 1 linię leczenia

7.10.2. Dimou 2021

Dimou 2021
METODYKA
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe.</p> <p>Skala NICE: 6/8 (niesprecyzowane kryteria wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 61 chorych włączonych do badania utracono łącznie 25 (41,0%) chorych, w tym 15 (24,6%) z powodu zgonu [w tym 9 (14,8%) z powodu progresji choroby i 6 (9,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych], 9 (14,8%) w powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (1,6%) z powodu brakującej oceny (chory opóźnił zaplanowaną ocenę choroby z powodu pandemii COVID-19, ostatecznie termin wygasł w piątym cyklu.</p> <p>U 2 (3,2%) z 63 chorych z rozpoznaniem agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym nastąpił zgon w czasie oczekiwania na dostępność POL;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 22 szpitale (23 ośrodki, Grecja);</p> <p>Okres obserwacji: chorych leczono w ramach CUP (ang. <i>compassionate use program</i>) w okresie od 3 października 2018 roku do 24 sierpnia 2020; mediana czasu obserwacji wyniosła 10,8 (0,3; 17,3) miesiąca⁵⁸;</p> <p>Analiza statystyczna: krzywe przeżycia opracowano zgodnie z metodą Kaplana-Meiera i porównano z testem log-rank. Analizę wieloczynnikową przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Zastosowano procedurę stopniowej eliminacji wstecznej, przyjmując wejściowy poziom istotności na poziomie 0,05 oraz wyjściowy poziom istotności na poziomie 0,10.</p> <p>Główna analiza skuteczności obejmowała 49 chorych, pominięto trzech chorych z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy otrzymali tylko POL+R i dziewięciu chorych z B-NHL o innej histologii.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA

⁵⁸ mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji z badania z nawrotowym/opornym agresywnym B-NHL)

Dimou 2021

Kryteria włączenia:

- rozpoznany nawrotowy/oporny B-komórkowy agresywny chłoniak nieziarniczny;
- stosowanie POL w ramach programu dostępu humanitarnego u chorych po ≥ 2 liniach leczenia w wywiadzie (N=58);
- stosowanie POL (dostępny komercyjnie) u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu (N=3).

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne			
Parametr		POL+BR	
		Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa
Liczba chorych		49	58
Wiek, mediana (zakres) [lata]		63 (27; 85)	62 (20; 85)
Mężczyźni, n (%)		26 (53,1)	28 (48,3)
Podtyp histologiczny, n (%)	Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL)	49 (100,0)	49 (84,5)
	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL)	0 (0,0)	4 (6,9)
	Transformowany chłoniak grudkowy (tFL)	0 (0,0)	3 (5,2)
	Chłoniak z komórek płaszczki (MCL) wariant blastoidny)	0 (0,0)	2 (3,4)
Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia POL, mediana (zakres) [mies.]		19,2 (4,3; 112,2)	18,3 (4,3; 18,2)
Stan sprawności, n (%)	0-1	28 (60,9)/N=46	32 (60,4)/N=53
	2	9 (19,6)/N=46	9 (17,0)/N=53
	3-4	9 (19,6)/N=46	12 (22,6)/N=53
Stadium III/IV choroby, n (%)		28 (57,1)	34 (58,6)
Choroba pozawęzłowa, n (%)		26 (53,1)	29 (50,0)
Objawy ogólnoustrojowe typu B ^{***} , n (%)		16 (34,8)/N=46	20 (37,7)/N=53
Duża masa guza (ang. bulky disease; $\geq 7,5$ cm), n (%)		6 (12,2)	11 (19,0)
Poziom LDH w trakcie stosowania POL, n (%)	\leq GGN	16 (32,7)	18 (31,0)
	1-2 \times GGN	22 (44,9)	25 (43,1)
	$\geq 2 \times$ GGN	11 (22,4)	16 (27,6)
Terapia stosowana w I linii, n (%)	R-CHOP-21	45 (91,8)	51 (87,9)
	R-CHOP-14	1 (2,0)	2 (3,4)
	Da-R-EPOCH	2 (4,1)	4 (6,9)
	R-hyper-CVAD	1 (2,0)	1 (1,7)

<i>Dimou 2021</i>			
Oporność na I linię terapii*, n (%)		33 (67,3)	40 (69,0)
Czas do potwierdzenia nieskuteczności terapii I linii, mediana (zakres) [mies.]		6,8 (1,2; 55,4)	6,4 (0,4; 62,8)
Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (zakres)		2 (1; 9)	3 (1; 10)
Liczba wcześniejszych linii terapii, n (%)	1	2 (4,1)	2 (3,4)
	2	24 (49,0)	27 (46,6)
	≥3	23 (46,9)	29 (50,0)
Dalsze leczenie po niepowodzeniu I linii terapii, n (%)	ESHAP, DHAP itp.	28 (57,1)	35 (60,3)
	ICE, DICE itp.	13 (26,5)	14 (24,1)
	BR	4 (8,2)	6 (10,3)
	R-Gem-Ox	3 (6,1)	3 (5,2)
	Inhibitory punktów kontrolnych	3 (6,1)	5 (8,6)
	Brentuksymab wedotyny	4 (8,2)	4 (6,9)
	Lenalidomid	3 (6,1)	3 (5,2)
	Piksantron	2 (4,1)	2 (3,4)
	Selineksor	1 (2,0)	1 (1,7)
	Blinatumomab	1 (2,0)	1 (1,7)
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych	8 (16,3)	10 (17,2)	
Oporność na ostatnią stosowaną terapię**, n (%)		38 (77,6)	46 (79,3)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: POL w dawce 1,8 mg/kg podawany w skojarzeniu z rytuksymabem w dawce 375 mg/m² w dniu 1. oraz bendamustyną w dawce 90 mg/m² w dniu 1. i 2. każdego 21-dniowego cyklu.</p> <p>POL+BR podawano do momentu wystąpienia przedwczesnego niepowodzenia terapii, nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie 6 cykli.</p> <p>Spośród 61 chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku, 58 otrzymało POL+BR, a 3 chorych otrzymało POL+R.</p> <p>U trzech chorych, którzy otrzymali POL w skojarzeniu z rytuksymabem, pominięto podanie bendamustyny z powodu wcześniejszej krótkotrwałej odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi <12 miesięcy).</p> <p>Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wynosiła 4 (1; 6).</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby; ⊕ przeżycie całkowite; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ n/d. 			

*brak odpowiedzi lub progresja choroby w czasie 6 miesięcy po zakończeniu terapii pierwszej linii

**brak odpowiedzi lub progresja choroby w czasie 6 miesięcy od ostatniej terapii

***w publikacji wskazano, że odsetek chorych z objawami ogólnoustrojowymi typu B wynosił 33% i 35% populacji uwzględnionej odpowiednio w analizie skuteczności i analizie bezpieczeństwa, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.10.3. Segman 2021

Segman 2021		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe. W ramach analizy uwzględniono tylko dane dla grupy stosującej POL+B±R.</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 47 chorych utracono łącznie 16 (34,0%) chorych, w tym 12 (25,5%) z powodu progresji choroby (7 w grupie POL+B±R i 5 w grupie POL+R), 3 (6,4%) z powodu skierowania na allogeniczny SCT przy pierwszej odpowiedzi (2 z CR i 1 z PR) oraz 1 (2,1%) z powodu zakażenia płuc;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 14 ośrodków (Izrael);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 6,8 (zakres: 0,6; 14,8) miesiąca⁵⁹;</p> <p>Analiza statystyczna: zmienne kategoryjne opisano jako częstość i odsetek. Zmienne ciągłe oceniano pod kątem rozkładu normalnego z histogramem i wykresami Q-Q. Zmienne ciągłe o rozkładzie normalnym opisano jako średnią i odchylenie standardowe, natomiast zmienne o rozkładzie innym niż normalny jako medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR). Związek między zmiennymi kategoryjnymi a całkowitym współczynnikiem odpowiedzi (ORR) oceniono za pomocą testów chi-kwadrat i dokładnych testów Fishera, a do zbadania związku między ORR a zmiennymi ciągłymi zastosowano niezależne testy T-testów i testy Manna-Whitneya. OS i PFS mierzono od pierwszej zastosowanej dawki POL. U chorych, którzy otrzymali terapię konsolidacyjną terapię: allo-SCT lub CAR-T, PFS i OS były oceniane w czasie stosowania tych terapii. Wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera do opisanego zdarzeń w okresie obserwacji i oceny mediany czasu przeżycia. Mediana czasu obserwacji została zgłoszona metodą odwrotnej cenzury. Związek między każdym predyktorem a wynikami badania oceniano za pomocą jednowymiarowej analizy regresji Coxa. Analiza regresji Coxa z wieloma zmiennymi obejmowała zmienne, które były istotnie związane z wynikiem w analizie jednoczynnikowej. Zgłoszono współczynniki ryzyka (HR) z 95% przedziałami ufności (CI). Wszystkie testy statystyczne były dwustronne, a wartości p mniejsze niż 0,05 uznano za istotne statystycznie.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 r.ż.; • nawrotowy/oporny DLBCL (<i>de novo</i> i chłoniak z komórek transformowanych w obu przypadkach); • stosowanie ≥2 linii terapii; • stosowanie ≥1 cyklu terapii z POL w ramach programu dostępu humanitarnego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie OUN w wywiadzie; • transformacja Richtera w wywiadzie. 		
Dane demograficzne		
Parametr	POL+B±R	POL+R
Liczba chorych	32	15
Wiek, mediana (IQR) [lata]	66,36 (36,9; 76,70)	65,07 (56,7; 83,5)
Mężczyźni, n (%)	19 (59,4)*	9 (60,0)

⁵⁹ Dla wszystkich chorych; brak szczegółowych danych dla chorych stosujących POL+B±R

Segman 2021			
Stan sprawności ECOG ≥ 2 , n (%)		17 (53,1)**	7 (46,7)###
Stadium III/IV choroby wg Ann Arbor, n (%)		28 (87,5)	13 (86,7)\$
Wynik wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego w chwili włączenia do badania ≥ 3 , n (%)		27 (84,4)***	9 (60,0)\$§
Podtyp histologiczny, n (%)	Rozlany chłoniak z dużych komórek B, <i>de novo</i> (DLBCL)	23 (71,9)^	8 (53,3)\$§§
	Chłoniak transformowany	9 (28,1)^	7 (46,7)&
Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (IQR)		3 (2; 3)	3 (2; 4)
Wcześniej stosowana terapia, n (%)	Autologiczny SCT	10 (31,3)	4 (26,7)
	ICE/DHAP/ESHAP	26 (81,3)	11 (73,3)
	CAR-T	1 (3,1)	3 (20,0)
Status choroby na początku badania, n (%)	Pierwotna oporność	17 (53,1)^^	8 (53,3)&&
	Wrażliwy nawrót	9 (28,1)#	2 (13,3)&&&
	Oporny nawrót	6 (18,8)##	5 (33,3)@
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: POL w dawce 1,8 mg/kg podawany w skojarzeniu z rytuksymabem w dawce 375 mg/m² oraz z/bez bendamustyną w dawce 90 mg/m² (do dwóch dawek) w 21-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli, zgodnie z dawkowaniem w badaniu GO29365.</p> <p>Do badania włączono 47 chorych, w tym 32 chorych otrzymało terapię POL+B\pmR, w tym 28 chorych stosowało POL+BR, a 4 POL+B, z kolei 15 chorych stosowało POL+R.</p> <p>Mediana dawki bendamustyny na cykl u chorych leczonych POL+B\pmR wyniosła 85 mg/m² (IQR⁶⁰: 52-90 mg/m²). Mediana liczby cykli leczenia wyniosła 4 (IQR: 3-5) dla POL+B\pmR i 5 (IQR: 3-6) dla POL+R.</p> <p>Leczenie wspomagające: GCSF podano 25 chorym w celu pierwotnej prewencji neutropenii (22 było leczonych POL+B\pmR, a 3 POL+R).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie (ORR, CR); ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dane które podano łącznie dla grupy POL+BR i POL+R oraz dane dla grupy POL+R. 			

*w publikacji podano odsetek 60%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano odsetek 52%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano odsetek 96,4%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w publikacji podano odsetek 74%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^w publikacji podano odsetek 56%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^^w publikacji podano odsetek 68%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

#w publikacji podano odsetek 82%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

##w publikacji podano odsetek 54%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

###w publikacji podano odsetek 50%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$w publikacji podano odsetek 93%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$§w publikacji podano odsetek 75%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$§§w publikacji podano odsetek 26%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

&w publikacji podano odsetek 44%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
&&w publikacji podano odsetek 32%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
&&&w publikacji podano odsetek 18%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
@w publikacji podano odsetek 46%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.10.4. Smith 2021

Smith 2021	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne , wieloośrodkowe</p> <p>Skala NICE: 6/8 (niesprecyzowane kryteria wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 69 chorych włączonych do badania utracono łącznie 54 (78,3%) chorych, w tym 25 (36,2%) z powodu zaplanowanej terapii CAR-T lub SCT⁶¹, 21 (30,4%) z powodu progresji choroby i 8 (11,6%) z powodu toksyczności;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: Acerta Pharma BV, AstraZeneca, Bayer, Beigene, Ayala, De Novo Biopharma, Genentech/Roche, Incyte Corporation, Merck Sharp and Dohme Corp, Pharmacyclics, Portola Pharmaceuticals; Millenium/Takeda, Kite Pharma, and Beigene. Sanofi, Morphosys;</p> <p>Liczba ośrodków: 5 ośrodków (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 4 miesiące (121 dni);</p> <p>Analiza statystyczna: przeprowadzono analizę jednowymiarową dla cech wyjściowych i terapeutycznych wpływających na PFS i OS. Obliczono i zbadano predykcyjny wpływ ilorazu remisji (RQ), obliczony przez podzielenie miesięcy od rozpoznania agresywnego chłoniaka przez liczbę poprzednich schematów. Chorzy poddani kolejnemu HSCT lub CAR-T byli cenzurowani w czasie kondycjonowania lub limfodeplecji, aby uniknąć mylących wyników terapii POL i terapii komórkowej.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nawrotowy agresywny chłoniak z komórek B; ⊕ otrzymywanie komercyjnej terapii POL od jej zatwierdzenia w czerwcu 2019 roku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	POL+BR
Liczba chorych	69
Wiek, mediana (zakres) [lata]	62 (17; 88)
Mężczyźni, n (%)	43 (62,3)
Stan sprawności ECOG >1, n (%)	23 (33,3)
Choroba pozawązłowa (zajęte >1 miejsce), n (%)	39 (56,5)
Poziom LDH >GGN, n (%)	43 (62,3)
Rozlany chłoniak z dużych komórek B, bliżej nieokreślonych (DLBCL NOS)	61 (88,4)

⁶¹ 22 chorych otrzymało leczenie CAR-T, a 2 chorych przeszło autologiczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych

Smith 2021		
Podtyp histologiczny, n (%)	Rozlany chłoniak z dużych komórek B, bliżej nieokreślonych i innych niż transformowane	51 (73,9)
	Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z rearanżacją genów MYC i BCL2 (ang. <i>double hit</i>)	5 (7,2)
	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL)	1 (1,4)
	Chłoniak Burkitta	2 (2,9)
Chłoniak niezziarniczy, podtyp indolentny/transformowany w wywiadzie, n (%)		12 (17,4)
Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (zakres)		3 (1; 9)
Wcześniej stosowana terapia, n (%)	Chemioterapia oparta o związki platyny	52 (75,4)
	Bendamustyna	8 (11,6)
	CAR-T	18 (26,1)
	Przeszczep komórek	11 (15,9)
Oporność na ostatnią stosowaną terapię*, n (%)		58 (84,1)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: POL+BR w standardowej dawce (bendamustyna w dawce 90 mg/m² w dniu 1. i 2.) była najczęstszym schematem początkowym (70% chorych). Dawka bendamustyny została zmniejszona u 9 (13,0%) lub pominięta u 12 (17,4%) chorych w momencie rozpoczęcia leczenia. Spośród 12 chorych, którzy nie otrzymali bendamustyny, 2 otrzymywało monoterapię, 6 otrzymywało POL w skojarzeniu z rytuksymabem, a 4 otrzymywało POL w skojarzeniu z innym lekiem. Tylko 3 z 12 chorych otrzymywało wcześniej bendamustynę.</p> <p>Media liczby cykli POL wynosiła 2 (zakres 1; 6), tylko 4 chorych otrzymało 6 cykli terapii. Po rozpoczęciu leczenia zmniejszenie dawki POL konieczne było u 3 chorych, natomiast opóźnienie podania dawki POL konieczne było u 8 chorych.</p> <p>Leczenie wspomagające: 52 chorych otrzymało czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, 18 wymagało transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, a 12 wymagało transfuzji płytek krwi</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie; ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby; ⊕ przeżycie całkowite; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dane dla chorych niestosujących BEN. 		

*brak odpowiedzi lub progresja choroby w czasie 6 miesięcy od ostatniej terapii

7.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I i II etap

Tabela 61.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I i II etap przeglądu

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Abramson 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Abramson J., Ghosh N., Smith S., ADCs, BiTEs, CARs, and Small Molecules: A New Era of Targeted Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020 May;40:302-313
<i>Barreca 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Barreca M., Spanò V., Montalbano A. i in., Marine Anticancer Agents: An Overview with a Particular Focus on Their Chemical Classes., Mar Drugs. 2020 Dec 4;18(12):619
<i>Bourbon 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Bourbon E., Salles G., Polatuzumab vedotin: an investigational anti-CD79b antibody drug conjugate for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma., Expert Opin Investig Drugs. 2020 Oct;29(10):1079-1088
<i>Burke 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Burke J., Morschhauser F., Andorsky D., Antibody-drug conjugates for previously treated aggressive lymphomas: focus on polatuzumab vedotin., Expert Rev Clin Pharmacol. 2020 Oct;13(10):1073-1083
<i>Camus 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Camus V., Tilly H., Polatuzumab vedotin, an anti-CD79b antibody-drug conjugate for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma., Future Oncol. 2021 Jan;17(2):127-135
<i>Choi 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Choi Y., Diefenbach C., Polatuzumab Vedotin: a New Target for B Cell Malignancies., Curr Hematol Malig Rep. 2020 Apr;15(2):125-129
<i>Deeks 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Deeks E., Polatuzumab Vedotin: First Global Approval., Drugs. 2019 Sep;79(13):1467-1475

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Di 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Di M., Huntington S., Challenges and Opportunities in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Older Patients., <i>Oncologist</i> . 2021 Feb;26(2):120-132
<i>Dimou 2020</i>	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono dane dla populacji szerszej (chorzy z R/R agresywnym chłoniakiem niezziarniczym z komórek B). Do analizy włączono publikację pełnotekstową do badania <i>Dimou 2021</i> gdzie przedstawiono dane dla chorych na DLBCL (skuteczność) lub dla populacji ogólnej ale dla dłuższego OBS i większej liczby chorych (bezpieczeństwo).	Dimou M. Papageorgiou S. Stavroyianni N. i in., Polatuzumab-vedotin in combination with rituximab/bendamustine in a greek multicenter cohort of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma patients: real-life data on efficacy & safety, <i>HemaSphere</i> 2020; (Supplement 1):581-582
<i>Douglas 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Douglas M., Polatuzumab Vedotin for the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients., <i>J Adv Pract Oncol</i> . 2020 Jul;11(5):521-528
<i>Dujmovic 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania które nie jest włączone do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Dujmovic D.; Basic Kinda S.; Sincic Petricevic J., Polatuzumab-vedotin combined with immunochemotherapy in R/R patients with DLBCL: A retrospective, non-interventional, real-life study of krohem, the croatian cooperative group for hematologic diseases, <i>HemaSphere</i> (2020) 4 Supplement 1 (586). Date of Publication: 1 Jun 2020
<i>Fuchs 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Fuchs D., Diffuse Large B-cell lymphoma., <i>Memo - Magazine of European Medical Oncology</i> 2019, 12 (1) (pp 7-11)
<i>Harris 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Harris L., Patel K(. Martin M., Novel Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020 Nov 13;21(22):8553
<i>Herrera 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania GO29365. W abstrakcie przedstawiono jedynie wstępne wyniki badania z badania, dla daty odcięcia danych w maju 2016 roku. W publikacji <i>Sehn 2019</i> są przedstawione nowsze dane, dla dłuższego okresu obserwacji chorych.	Herrera A.F., Matasar M.J., Assouline S. i in., Polatuzumab vedotyny combined with bendamustine (B) and rituximab (R) or obinutuzumab (G) in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) or Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL): Preliminary results of a phase Ib/II dose-escalation study., <i>Blood</i> . Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. United States. 128 (22) (no pagination)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Herrera 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Herrera A.F., Molina A., Investigational Antibody-Drug Conjugates for Treatment of B-lineage Malignancies., Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jul;18 (7): 452-468
<i>Joubert 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Joubert N., Beck A., Dumontet C., Denevault-Sabourin C., Antibody–drug conjugates: The last decade "Pharmaceuticals (2020) 13:9 (1-30)
<i>Kaplon 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kaplon H., Reichert J.M., Antibodies to watch in 2019., MAbs. 2019, Feb/Mar; 11 (2): 219-238
<i>Kaplon 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kaplon H., Muralidharan M., Schneider Z i in., Antibodies to watch in 2020., MAbs. 2020 Jan-Dec;12(1):1703531
<i>Liebers 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania które nie jest włączone do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Liebers N.; Duell J.; Nörenberg D. i in., Polatuzumab vedotin in relapsed and refractory (r/r) large B-cell lymphoma (LBCL): Real-world data of the german national compassionate use program (CUP), Blood (2020) 136:SUPPL 1 (11-13)
<i>Lu 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wykonano analizę czasu do wystąpienia danego zdarzenia na podstawie wyników 2 badan, które nie dot. analizowanej interwencji, tj. POL stosowano w nich bez bendamustyny (ROMULUS i NCT01290549).	Lu D., Gillespie W., Girish S., Agarwal P., Time-to-Event Analysis of Polatuzumab Vedotiny-Induced Peripheral Neuropathy to Assist in the Comparison of Clinical Dosing Regimens., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 Jun; 6 (6): 401-408
<i>Lu 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach publikacji przedstawiono analizę skuteczności i bezpieczeństwa POL w zależności od ekspozycji. W ramach analizy bezpieczeństwa nie wyszczególniono danych dla badanej interwencji, natomiast w ramach analizy skuteczności dane analizowano na podstawie modelu acMMAE AUC.	Lu T., Gibiansky L., Li X. i in., Exposure-safety and exposure-efficacy analyses of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma., Leuk Lymphoma. 2020 Dec;61(12):2905-2914
<i>Maddocks 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Maddocks K., Novel targets in aggressive lymphoma., Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):101-106
<i>Makita 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Makita S., Hosoba R., Tobinai K., Safety considerations with targeted therapy drugs for B-cell non-Hodgkin lymphoma, Expert Opin Drug Saf. 2020 Sep;19(9):1105-1120

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Malecek 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Malecek M., Watkins M., Bartlett N., Polatuzumab vedotin for the treatment of adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma., Expert Opin Biol Ther. 2020 Jun 15:1-9
<i>Matasar 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania G029365. W abstrakcie przedstawiono wyniki z badania dla daty odcięcia danych w listopadzie 2016 roku. W publikacji <i>Sehn 2019</i> są przedstawione nowsze dane, dla dłuższego okresu obserwacji chorych.	Matasar M., Herrera A.F., Kamdar M i in., Polatuzumab vedotyny plus bendamustine and rituximab or obinutuzumab in relapsed/refractory FL or DLBCL: Updated results of a phase 1b/2 study., Hematological Oncology. Conference: 14th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi. Switzerland. 2017, 35 (Supplement 2) (pp 271-272)
<i>McMillan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania G029365. W abstrakcie przedstawiono dla ogólnej populacji chorych te same dane które są w publikacji <i>Sehn 2019</i> . W odniesieniu do danych dla podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na klasyfikację DLBCL wg COO i status DEL DLBCL, w abstrakcie przedstawiono dane dla mniejszej liczby chorych niż w publikacji <i>Sehn 2019</i> .	McMillan A., Sehn L., Herrera A. i in., Updated results from a phase 1b/II study in patients (pts) with relapsed/refractory Diffuse Large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) treated with polatuzumab vedotyny (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G)., British Journal of Haematology. Conference: 59th Annual Scientific Meeting of the British Society for Hematology. United Kingdom 2019, 185 (Supplement 1) (pp 80)
<i>Merli 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Merli M., Ferrario A., Maffioli M i in., Investigational therapies targeting lymphocyte antigens for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma., Expert Opin Investig Drugs. 2015; 24 (7): 897-912
<i>Merli 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Merli M, Ferrario A, Maffioli M i in., New uses for brentuximab vedotyny and novel antibody drug conjugates in lymphoma, Expert Rev Hematol. 2016 Aug;9 (8):767-80
<i>Palanca-Wessels 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu POL nie był stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną.	Palanca-Wessels M., Czuczman M., Salles G. i in., Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotyny in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study., Lancet Oncol. 2015 Jun; 16 (6): 704-15
<i>Pytlík 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Pytlík R.; Polgarova K.; Karolova J.; Klener P., Current immunotherapy approaches in non-hodgkin lymphomas, Vaccines (2020) 8:4 (1-42)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Russler-Germain 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Russler-Germain D., Kahl B., Recent Advances in Antibody Drug Conjugates for Lymphoma., Oncology (Williston Park). 2020 Dec 7;34(12):522-534
<i>Sawalha 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Sawalha Y., Maddocks K., Profile of Polatuzumab Vedotin in the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: A Brief Report on the Emerging Clinical Data, Onco Targets Ther. 2020 Jun 8;13:5123-5133
<i>Segman 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do obserwacyjnego badania <i>Segman 2021</i> . Dane spełniające kryteria włączenia do analizy przedstawiono w raporcie na podstawie publikacji pełnotekstowej; w abstrakcie przedstawiono dane dla mniejszej grupy chorych.	Segman Y., Ribakovskiy E., Avigdor A. i in., Outcome of relapsed DLBCL patients, treated with polatuzumab-BR or polatuzumab-R: Real life data, Blood. Conference: 61st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2019. United States. 134 (Supplement 1)
<i>Sehn 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania GO29365. W abstrakcie przedstawiono dane dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji głównej – data odcięcia danych 3 maja 2017 roku, mediana okresu obserwacji wynosiła 10,9 mies. w grupie POL+BR i 7,6 mies. w grupie BR.	Sehn L.H., Herrera A.F., Matasar M.J. i in., Addition of polatuzumab vedotyny to bendamustine and rituximab (BR) improves outcomes in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory (r/r) Diffuse Large b-cell lymphoma (DLBCL) versus BR alone: Results from a randomized phase 2 study, Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States. 130 (Supplement 1) (no pagination)
<i>Sehn 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania GO29365. W abstrakcie przedstawiono dla ogólnej populacji chorych te same dane które są w publikacji <i>Sehn 2019</i> . W odniesieniu do danych dla podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na klasyfikację DLBCL wg COO i status DEL DLBCL, w abstrakcie przedstawiono dane dla mniejszej liczby chorych niż w publikacji <i>Sehn 2019</i> .	Sehn L.H., Herrera A.F., Matasar M.J. i in., Polatuzumab vedotyny (POLA) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL): Updated results of a phase (PH) IB/II study., Blood. Conference: 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2018. United States. 132 (Suppl. 1) (no pagination)
<i>Sehn 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania GO29365. W abstrakcie przedstawiono dane dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji głównej – wskazują na to m.in. dane dla OS dla populacji ogólnej.	Sehn L.H., Kamdar M., Herrera A.F. i in., Randomized phase 2 trial of polatuzumab vedotyny (pola) with bendamustine and rituximab (BR) in relapsed/refractory (r/r) FL and DLBCL., Journal of Clinical Oncology. Conference: 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2018. United States. 36 (15 Supplement 1) (no pagination)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Sehn 2018b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania GO29365. W abstrakcie przedstawiono dane dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji głównej – wskazują na to m.in. dane dla OS dla populacji ogólnej.	Sehn L.H., Kamdar M., Herrera A.F i in., Adding polatuzumab vedotyny (POLA) to bendamustine and rituximab (BR) treatment improves survival in patients with relapsed/refractory dlbcl: Results of a phase 2 clinical trial HemaSphere. Conference: 23rd Congress of the European Hematology Association, EHA 2018. Sweden. 2 (Supplement 2) (pp 348-349)
<i>Sehn 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono dane dotyczące szacowanego długoterminowego przeżycia chorych na DLBCL. W modelowaniu wykorzystano dane z badania GO29365 i badania ROMULUS.	Sehn L.H., Flowers C., McMillan A. i in., Estimation of long-term survival with polatuzumab vedotyny plus bendamustine and rituximab for patients with relapsed/refractory Diffuse Large B-cell lymphoma (R/R DLBCL)., Hematological Oncology. Conference: 15th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi. Switzerland. 37 (Supplement 2) 2019, (pp 257-258)
<i>Sehn 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania GO29365. Dane spełniające kryteria włączenia do analizy (tj. wyłącznie dla fazy randomizowanej) przedstawiono już w raporcie na podstawie innych publikacji.	Sehn L.H. McMillan A. Matasar M.J. i in., Updated results of a phase Ib/II randomised study: Polatuzumab vedotin (Pola) plus bendamustine (B) and rituximab (R) in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL), British Journal of Haematology (2020) 189 Supplement 1 (93-94)
<i>Skrabek 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak krytycznej oceny wiarygodności badań). Do przeglądu włączono jedynie abstrakty konferencyjne.	Skrabek P., Assouline S., Christofides A. i in., Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma., Curr Oncol. 2019 Aug;26(4):253-265
<i>Tolcher 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Tolcher A., The Evolution of Antibody-Drug Conjugates: A Positive Inflection Point. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020 Mar;40:1-8
<i>Tsai 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania które nie jest włączone do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Tsai C.-H.; Tien F.M.; Hou H.-A.; i in., Polatuzumab vedotin-based salvage chemotherapy in the third-line or above treatment for diffuse large B-cell lymphoma, Blood (2020) 136:SUPPL 1 (12)
<i>Tun 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Tun A., Ansell S., Immunotherapy in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: Innate, adaptive and targeted immunological strategies., Cancer Treat Rev. 2020 Aug;88:102042

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Walji 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Walji M., Assouline S., An evaluation of polatuzumab vedotin for the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma., Expert Rev Hematol. 2020 Sep;13(9):933-942
<i>Wolska-Washer 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak strategii wyszukiwania, brak krytycznej oceny wiarygodności badań, brak danych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej)	Wolska-Washer A., Robak P., Smolewski P. i in., Emerging antibody-drug conjugates for treating lymphoid malignancies., Expert Opin Emerg Drugs. 2017 Sep;22 (3): 259-273
<i>Yu 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Yu B., Liu D., Antibody-drug conjugates in clinical trials for lymphoid malignancies and multiple myeloma, J Hematol Oncol. 2019 Sep 10; 12 (1): 94
<i>Zahavi 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Zahavi D.; Weiner L., Monoclonal antibodies in cancer therapy, Antibodies (2020) 9:3 (1-20)
<i>Zhao 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Zhao P., Zhang Y., Li W. i in., Recent advances of antibody drug conjugates for clinical applications, Acta Pharm Sin B. 2020 Sep;10(9):1589-1600

7.12. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – III etap

Tabela 62.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap przeglądu

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Borchmann 2001</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawka niezgodna z kryteriami włączenia. Badanie I fazy.	Borchmann P., Schnell R., Knippertz R., i in., Phase I study of BBR 2778, a new aza-anthracenedione, in advanced or refractory non-Hodgkin's lymphoma., <i>Ann Oncol.</i> 2001 May;12(5):661-7
<i>Borchmann 2003</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne w którym uczestniczyli chorzy z nawrotowym, agresywnym NHL. W publikacji nie przedstawiono jednoznacznych danych wskazujących że w badaniu uczestniczyli chorzy którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	Borchmann P., Morschhauser F., Parry A., i in., Phase-II study of the new azanthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas, <i>Haematologica.</i> 2003 Aug;88(8):888-94
<i>Dawson 2000</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawka niezgodna z kryteriami włączenia. Badanie I fazy.	Dawson L., Jodrell D., Bowman A, i in., A clinical phase I and pharmacokinetic study of BBR 2778, a novel anthracenedione analogue, administered intravenously, 3 weekly., <i>Eur J Cancer.</i> 2000 Dec;36(18):2353-9
<i>Engert 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania <i>PIX301</i> .	Engert A., Herbrecht R., Santoro A., i in., EXTEND PIX301: a phase III randomized trial of pixantrone versus other chemotherapeutic agents as third-line monotherapy in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin's lymphoma, <i>Clin Lymphoma Myeloma.</i> 2006 Sep;7(2):152-4
<i>Faivre 2001</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawka niezgodna z kryteriami włączenia. Badanie I fazy.	Faivre S., Raymond E, Boige V, i in., A phase I and pharmacokinetic study of the novel aza-anthracenedione compound BBR 2778 in patients with advanced solid malignancies, <i>Clin Cancer Res.</i> 2001 Jan;7(1):43-50
<i>Pettengell 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>PIX301</i> w którym uczestniczyli chorzy z nawrotowym/opornym agresywnym NHL. W publikacji nie przedstawiono jednoznacznych danych wskazujących że w badaniu uczestniczyli chorzy którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	Pettengell R., Coiffier B., Narayanan G. i in., Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial., <i>Lancet Oncol.</i> 2012 Jul;13(7):696-706

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Pettengell 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania <i>PIX301</i> .	Pettengell R., Sebban C., Zinzani i in., Monotherapy with paxantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial., Br J Haematol. 2016 Sep;174(5):692-9
<i>Pettengell 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania <i>PIX301</i> .	Pettengell R., Coiffier B., Egorov A. i in., Long-Term Response and Remission with Paxantrone in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Post-Hoc Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized PIX301 Trial, Clin Drug Investig. 2018 Jun;38(6):527-533

7.13. Skale oceny jakości badań

Tabela 63.
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 64.
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

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie

Domena	Publikacja	
	Domena krytyczna	Odpowiedź
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 obniżyć 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 65.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 66.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 67.

Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 68.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną 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, 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

7.15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 71.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3, w tym 3.1.6.2 i 3.2.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.1.6.1, 7.8 i 7.9
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 3.6, 3.7, 7.3
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.1.6, 3.2.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.1.4, 3.2.3 i 7.5, 7.6, 7.7
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 (3.1.6) , 3.2.5 i 7.11, 7.12
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu 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)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.10
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.10
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.10
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.10
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.10
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.10
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.10
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.10
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 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 7.1, 7.2, 7.3
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.11

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	28
Tabela 2. Wstępna charakterystyka badań włączonych do analizy	38
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy.....	44
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań – III etap przeglądu	55
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie GO29365.....	61
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	63
Tabela 7. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii.....	69
Tabela 8. Częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie.....	76
Tabela 9. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	79
Tabela 10. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	82
Tabela 11. Czas przeżycia całkowitego.....	91
Tabela 12. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia	96
Tabela 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem prowadzących do zgonu	98
Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu	99
Tabela 15. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	101

Tabela 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	105
Tabela 17. Częstość wykonywania transfuzji	112
Tabela 18. Częstość stosowania GCSF	113
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – badania obserwacyjne	114
Tabela 20. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie – badania obserwacyjne.....	117
Tabela 21. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – badania obserwacyjne.....	117
Tabela 22. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – badania obserwacyjne...118	
Tabela 23. Częstość występowania progresji choroby – badania obserwacyjne	119
Tabela 24. Wskaźnik rocznego PFS – badania obserwacyjne.....	121
Tabela 25. Czas przeżycia całkowitego – badania obserwacyjne	123
Tabela 26. Wskaźnik rocznego OS – badania obserwacyjne	123
Tabela 27. Częstość występowania zgonu – badania obserwacyjne.....	125
Tabela 28. Częstość występowania zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych – badania obserwacyjne	127
Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badania obserwacyjne	128
Tabela 30. Częstość otrzymania kolejnej/dodatkowej terapii – badania obserwacyjne	130
Tabela 31. Częstość hospitalizacji – badania obserwacyjne.....	131
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem u chorych nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy otrzymali produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR.....	138

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane występujące u >10% chorych z nawrotowym/opornym DLBCL i \geq5% częściej w grupie POL+BR niż w grupie BR.....	145
Tabela 34. Wybrane zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych (pogorszenie względem wartości początkowych) u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL i występujące \geq5% częściej w grupie POL+BR niż w grupie BR..	146
Tabela 35. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem stosujących POL w skojarzeniu z chemioterapią (o dowolnym stopniu nasilenia występujące u \geq20% chorych lub zdarzenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące u \geq5% chorych)	147
Tabela 36. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Polivy®.....	150
Tabela 37. Częstość występowania odpowiedzi całkowitej – ramię G i H.....	184
Tabela 38. Częstość występowania odpowiedzi całkowitej – ramię G+H vs ramię D..	189
Tabela 39. Częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie – ramię G i H	190
Tabela 40. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ramię G i H.....	196
Tabela 41. Wskaźnik DOR – ramię G i H	196
Tabela 42. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – ramię G i H.....	197
Tabela 43. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – ramię G i H	198
Tabela 44. Wskaźnik PFS – ramię G i H	199
Tabela 45. Czas przeżycia całkowitego – ramię G i H.....	200
Tabela 46. Wskaźnik OS – ramię G i H.....	201
Tabela 47. Częstość występowania zgonów - ramię G i H.....	202

Tabela 48. Częstość występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych – ramię G i H.....	204
Tabela 49. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – ramię G i H...205	
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – ramię G i H	210
Tabela 51. Podsumowanie dopasowanych, wstępnie wybranych czynników prognostycznych dla POL+BR (badanie GO29365) względem PIX (badanie PIX301)	220
Tabela 52. Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)	221
Tabela 53. Czas przeżycia całkowitego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC).....	222
Tabela 54 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla leku Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych	228
Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	229
Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	229
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (III etap).....	231
Tabela 58. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	231

Tabela 59. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	233
Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	237
Tabela 61. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I i II etap przeglądu.....	257
Tabela 62. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap przeglądu.....	264
Tabela 63. Kryteria Cook.....	265
Tabela 64. Skala AMSTAR 2.....	265
Tabela 65. Ocena jakości danych wg skali Jadad	267
Tabela 66. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	267
Tabela 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	268
Tabela 68. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	269
Tabela 69. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	271
Tabela 70. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	271
Tabela 71. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	272

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	32
---	-----------

10. Bibliografia

Odwolanie	Opis bibliograficzny
AHS 2019	Alberta Health Services, Lymphoma, Clinical Practice Guideline Lyhe-002 Version 12, September 2019, 1-152
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Polivy® (polatuzumab vedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, MAHTA, Warszawa 2021 r.
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)
Diels 2020	Diels J., Thilakarathne P., Cameron C. i in., Adjusted treatment COMPArisons between guSelkumab and uStekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis, <i>Br J Dermatol.</i> 2020, 183 (2): 276-284
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 22 September 2017, 1-43
EMA 2018	European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation. Polatuzumab vedotin for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma, 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2013-public-summary-opinion-orphan-designation-polatuzumab-vedotin-treatment-diffuse-large-b-cell_en.pdf (data dostępu: 03.07.2020 r.)
FDA 2018	FDA 2018: Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry, 2018, 1-19
FDA 2018a	FDA 2018a: Food and Drug Administration, Hematologic Malignancy and Oncologic Disease: Considerations for Use of Placebos and Blinding in Randomized Controlled Clinical Trials for Drug Product Development Guidance for Industry, Draft Guidance, 2018, 1-6
FDA 2019a	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Application Number: 761121orig1s000, Clinical Review(S), 2019, 1-80
GELTAMO 2018	González-Barca E., Coronado M., Martín A. i in., Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma, <i>Oncotarget</i> , 2018, Vol. 9, (No. 64), pp: 32383-32399
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6</i> , The Cochrane Collaboration 2019, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 02.07.2020 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? <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis, <i>UROLOGY</i> 2004, 64: 976–981

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)
Opracowanie AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B, <i>Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2020, 1-37</i>
Pazdur 2007	Pazdur R., Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials, <i>The Oncologist</i> 2008, 13 (suppl 2): 19-21
Phillippo 2016	Phillippo, D., T. Ades, S. Dias, NICE DSU Technical Support Document 18. Decision Support Unit, SchARR, University of Sheffield: NICE Decision Support Unit., 2016
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 02.07.2020.)
Roche 2018	Roche, Media Release. Longer-term follow-up data demonstrate sustained benefit of polatuzumab vedotin-based treatment in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, 1-4
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sargent 2017	Sargent D. J., Shi Q., Flowers C. R. i in., <i>The Search for Surrogate Endpoints in Trials in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Surrogate Endpoints for Aggressive Lymphoma Project</i> , <i>Oncologist</i> 2017, 22 (12): 1415-1418
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 12.04.2021 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, <i>Hematologia</i> 2017, tom 8, nr 2, 113–131
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, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, tom 10, nr 3, 138 –145
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Publikacje włączone do analizy	
Dimou 2021	Dimou M., Papageorgiou S.G., Stavroyianni N. i in., Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine in aggressive B-cell lymphomas, <i>Hematological Oncology</i> . 2021; 1-13
[REDACTED]	[REDACTED]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EMA 2019	European Medicines Agency, Assessment report Polivy, Procedure No. EMEA/H/C/004870/0000, 14 November 2019, 1-159
EUnetHTA 2020	EUnetHTA, Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant., Project ID: PTJA06, 2020, 1-82
Segman 2021	Segman Y., Ribakovsky E., Avigdor A. i in., Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience, <i>Leukemia & Lymphoma</i> 2021; 62(1):118-124
Sehn 2019	Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C. i in., Polatuzumab vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Nov 6: 1-22
Sehn 2019a	Sehn L., Matasar M., Flowers C. i in., Polatuzumab vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study, ASH Program: Oral and Poster Abstracts Session: 626. Aggressive Lymphoma (Diffuse Large B-Cell and Other Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas)—Results from Prospective Clinical Trials: Poster III
Sehn 2020	Sehn L.H. Hertzberg M. Opat S. i in., Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Updated results of a phase Ib/II randomized study and preliminary results of a single-arm extension, <i>Blood</i> (2020) 136:SUPPL 1 (17-19)
Smith 2021	Smith S.D., Lopedote P., Samara Y. i in., Polatuzumab Vedotin for Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphoma: A Multicenter Post-marketing Analysis, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> 2021; 21(3):170-5
Thuresson 2020	Thuresson P., Vander Velde N., Gupta P., Talbot J., A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma., <i>Adv Ther.</i> 2020 Dec;37(12):4877-4893
Roche 2019	Roche Registration GmbH Disclaimer, Core Submission Dossier PTJA06 Polatuzumab Vedotin (POLIVY®) in Combination with Bendamustine and Rituximab is Indicated for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) who are Not Candidates for Hematopoietic Stem Cell Transplant, 2019
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
FDA 2019	FDA, Highlights of Prescribing Information POLIVY, 06/2019, 1-19
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 06.07.2020 r.)